

Experimentelle Studien
über
die Wirkung des
Physostigmins, Santonins, Codeins, Cocains,
Strychnins und der Carbolsäure
auf die
psychomotorische Zone der Grosshirnrinde.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctors der Medicin

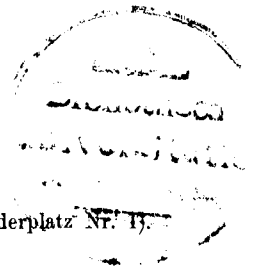
verfasst und mit Bewilligung
Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität zu Jurjew (Dorpat)
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt
von
August Berkholz
Rigensis.

Ordentliche Opponenten:
Doc. Dr. E. Stadelmann. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. K. Dehio.

Riga.

Gedruckt in der Müllerschen Buchdruckerei (Herderplatz Nr. 11.)

1893.



Печатано съ разрѣшенія
Медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго Университета.
Юрьевъ, 7 Октября 1893 г.
№ 791. Деканъ: Васильевъ.

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit.

2 4/899/

Beim Abschluss meiner Studien an der hiesigen Hochschule ist es mir Bedürfniss, allen meinen academischen Lehrern meinen Dank auszusprechen für die wissenschaftliche Belehrung, die sie mir während meiner Studienzeit haben zu Theil werden lassen.

Insbesondere gilt mein wärmster Dank Herrn Prof. Dr. H. Unverricht, z. Z. in Magdeburg, — sowohl für die mir in reichstem Masse erwiesene Unterweisung und Anregung im Gebiete der innern klinischen Medicin, als auch für das Interesse, das er mir bei der Bearbeitung vorliegenden Themas bekundet hat, auf dessen Anregung die Arbeit auch entstanden ist, und Herrn Prof. Dr. K. Dehio, der mich bei Abfassung dieser Abhandlung stets in liebenswürdigster Weise mit Rath und That unterstützte.

Herrn Dr. J. Stavenhagen, Director der Wittve Reimersschen Augenheilanstalt zu Riga, dessen Assistent zu sein ich die Ehre habe, bitte ich, meiner aufrichtigsten Dankbarkeit versichert zu sein.

Einleitung.

Seit der bahnbrechenden Entdeckung von Fritsch und Hitzig, dass durch die electriche Reizung der Hirnrinde Krämpfe entstehen, beschäftigt sich kein geringer Theil der medicinischen Literatur alljährlich mit der Physiologie der Hirnrinde und damit im Zusammenhang mit der Physiologie der Krämpfe. Es sind einerseits Zustände bekannt, wie Asphyxie und Apnoë, heftige bis zur Bewusstlosigkeit führende Blutverluste und starke Abkühlung der Hirnrinde, bei denen die normale Erregbarkeit derselben, messbar durch den electricen Strom, abnimmt, ja sogar vollkommen verloren geht; auch hat eine Anzahl von Forschern beobachtet, dass die Hirnrinde neugeborener Säugethiere electricen Reizen gegenüber sich vollkommen unerregbar verhält; andererseits tritt bei einer geringen Blutung, wie Frank und Pitres¹⁾ beobachteten, auch bei geringen Entzündungserscheinungen, eine Zunahme der Erregbarkeit der Hirnrinde ein.

Nach Feststellung dieser Thatsachen ging die Wissenschaft einen Schritt weiter und begann die Beeinflussung der Hirnrinde durch Medicamente in das Bereich ihrer Forschung zu ziehen; so ist es z. B. vom Chloral, vom Aether, vom Bromkali und von anderen Narcoticis experimentell erwiesen, dass sie die Erregbarkeit beeinflussen und zwar eine Depression derselben bewirken, während andere Medicamente wie Atropin, Cinchonidin nach den Untersuchungen von Albertoni²⁾ die Erregbarkeit steigern. Diese in der Literatur verzeichneten Beobachtungen, besonders aber die Lectüre der Versuche Landois³⁾, die er zur Erklärung der urämischen Krämpfe und ihrer Abhängigkeit von der Hirnrinde anstellte, veranlassten mich der Beantwortung obiger von der medicinischen Facultät gestellten Preisaufgabe näher zu treten und sowohl die Beziehungen verschiedener Krampf-

gifte zur Erregbarkeit der Hirnrinde, so weit als möglich, zu erforschen, als auch den Zusammenhang der durch diese Gifte hervorgerufenen Krämpfe mit der Rinde des Grosshirns einer Untersuchung zu unterwerfen.

Schon die Thatsache, dass das klinische Bild so mancher Vergiftungsform in seinen Cardinalsymptomen mit denen der experimentellen Epilepsie oder besser gesagt mit der Form der Epilepsie, die man mit dem Namen der corticalen belegt, vollkommen übereinstimmt, während wir andererseits toxische Krampfformen kennen, die mit dem Bilde der Epilepsie nur wenig oder auch gar nichts Gemeinsames haben, lässt voraussetzen, dass den verschiedenen Arten der Krämpfe auch verschiedene Krampfcentren zu Grunde liegen und dass durch derartige Versuche ein Weg zur Bestimmung des Ortes der Entstehung der verschiedenen Krampfformen eventuell sich finden lassen.

So habe ich denn bei der Bearbeitung dieses Themas mein Augenmerk vor allem auf zweierlei gerichtet: 1) stellte ich mir die Frage: hat ein betreffendes Gift, z. B. Physostigmin eine Wirkung auf die Hirnrinde, ist diese die Erregbarkeit steigernd oder herabsetzend? 2) suchte ich, ob sich eine Abhängigkeit der durch das Gift hervorgerufenen Krämpfe von der Hirnrinde finden liesse.

Mit der Beantwortung dieser beiden Fragen wird zugleich die Eintheilung, die ich dieser Abhandlung zu geben gedenke, zusammenfallen; doch liegt es mir daran, der Art und Weise meiner Versuchsanordnung vorher einen Abschnitt einzuräumen, da es mir von wesentlichem Werthe erscheint, zur Beurtheilung der Resultate den Leser mit dem Gang meiner Versuche und der sich aus demselben ergebenden Fehlerquellen im Zusammenhang mit den Bemühungen, dieselben zu umgehen, bekannt zu machen.

Versuchsanordnung.

Alle meine Versuche habe ich ausschliesslich an Hunden angestellt, weil nach den gemachten Erfahrungen, wie sie die Autoren einstimmig angeben, nächst den Affen diese Thierklasse in den physiologischen Functionen der Hirnrinde dem Menschen am nächsten steht und sich daher am besten zu derartigen Versuchen eignet, jedenfalls entschieden an Brauchbarkeit die sonst bei uns beschaffbaren Säugethiere, wie das Kaninchen oder die Katze, übertrifft. Weiter machte ich die Erfahrung, dass es von Wichtigkeit ist, das Alter der Thiere wenigstens in soweit zu berücksichtigen, als die Versuche an unter einem halben Jahre alten Thieren in Bezug auf die Resultate streng von denen an älteren zu scheiden seien, da bei jenen sich die Erregbarkeitsverhältnisse bei weitem anders gestalten als bei diesen; d. h. die Hirnrinde bei jüngeren Thieren ist entschieden schwerer erregbar, als bei älteren, wie dieses ja auch Soltmann⁴⁾, Landois⁵⁾ und andere Autoren angeben. Auf das Geschlecht oder die Race der Hunde besonderes Gewicht zu legen, konnte ich keine Veranlassung finden. Das genaue Gewicht der Thiere wurde aus äusseren Gründen stets erst nach dem Tode festgestellt.

Der eingreifenden und entschieden grausamen Operation, der Trepanation, wegen konnte ich eine Narcose des Versuchsthieres nicht umgehen. Bei der Wahl des Narcoticums musste mein Augenmerk zuerst auf das Morphinum fallen, welches nach Erfahrungen von Unverricht, Franck und Pitres und Anderen die Erregbarkeit der Hirnrinde in mässigen Dosen nicht beeinflusst; auch wird es von Hunden im Allgemeinen gut vertragen; nur in einzelnen Fällen ist eine brauchbare Narcose nicht erreicht worden. So habe ich denn auch ausschliesslich das salzsaure Morphinum in

Anwendung gebracht und nur in ganz vereinzelt Fällen, wo solches selbstverständlich besonders vermerkt, ist zur Aushilfe Aether benutzt worden, in der Weise, dass ein mit Aether durchtränkter Wattebausch vor die Trachealkanüle gehalten wurde. Im Durchschnitt genügten Dosen von 0,01—0,02 Morph. mur. pro Kilo Körpergewicht, doch gelang es mir in einzelnen Fällen selbst mit grösseren Dosen nicht eine auch nur einigermaßen genügende Narcose herzustellen; ganz vollkommen war sie auch fast in keinem Falle. Vordem der Hund auf den Operationstisch geschnallt wurde, erhielt er eine Gabe subcutan; nach Verlauf einer halben Stunde, während welcher die Tracheotomie und die Praeparation einer Vena jugularis vorgenommen wurde, in der Regel noch eine geringere oder gleiche Gabe intravenös; mehr als 0,05 auf einmal wurden nie injicirt. Nach Beendigung der Trepanation wurde selbstverständlich von jeder Application eines Narcoticums abgesehen.

Wie schon angedeutet, wurde stets die Tracheotomie ausgeführt, theils um das den Beobachter überaus störende Winseln des Hundes zu vermeiden, theils weil ich der Ansicht war, dass durch dieselbe eventuell eine übermässige Füllung der Venen des Gehirns durch ein willkürliches Anhalten der Athmung zu vermeiden wäre. Zur Injection von Medicamenten wurde stets eine Vena jugularis frei präparirt, dieselbe peripher unterbunden und im centralen Ende eine kleine Glaskanüle befestigt, deren äusseres Ende, mit einem kurzen Gummischlauch versehen, vermittelt einer Klemme zugekniffen wurde. Die Kanüle war, bevor man sie in die Vene brachte, mit einer sterilisirten physiologischen Kochsalzlösung gefüllt worden. Daran schloss sich die Trepanation beiderseits; an der Stelle, die dem Sulcus cruciatus entsprach, wurde mit einem Trepan ein Loch ins Schädeldach gebohrt und dasselbe mit einer starken, flachen Zange nach allen Richtungen hin vorsichtig vergrössert, so dass der grösste Theil des Gyrus sigmoides und ein Theil des ihn umgebenden Orbiculariswulstes frei zu Tage lag. Doch suchte ich es zu vermeiden, eine Blutung aus dem

Längsblutleiter fürchtend, zu nahe an dem Sulcus longitudinalis heranzugehen. Eine Blutung hatte ich bei dieser Operation in nennenswerthem Grade nur einzelne Male zu verzeichnen; sie stammte stets aus den Gefässen der Diploë. Zum Schluss eröffnete ich auf einer Seite mit einem feinen, spitzen Messer die dura mater, hierbei konnte ich einer Blutung stets entgehen; nur in einem Falle wurde die pia mater leicht arrodirt und entstand so eine geringe Blutung. Dann wurde die Wunde sofort geschlossen, indem die Haut über derselben mit einer Klemme zusammengehalten wurde, und dem Hunde einige Zeit zur Erholung gegeben.

Was die Erregbarkeitsbestimmung der Hirnrinde anbelangt, so wurde diese mit dem faradischen Strome gemessen, wozu ich einen Dubois-Reymondschen Schlittenapparat, welcher von einer Bunsen'schen Tauchbatterie, bestehend aus einem Zink-Kohleelement, gespeist wurde, benutzte. Die Electroden bestanden in 2 stecknadelkopfgrossen Knöpfen, welche in einer constanten Entfernung von einander die Enden isolirter Leitungsschnüre bildeten.

Bevor ich die Gifte applicirte, war es nothwendig die Erregbarkeit der Hirnrinde zu constatiren. Diese wurde bestimmt durch die Stärke des faradischen Stromes, die dazu nöthig war, um bei Reizung der psychomotorischen Zone die minimale sichtbare Zuckung in einer Pfote — ich wählte stets die Vorderpfote und reizte das Centrum für diese — zu erhalten. Dann wurde das Gift applicirt und von Neuem die jetzt nothwendige Stärke des Stromes zum Erzielen desselben Effectes gesucht; dabei musste darauf geachtet werden, stets mit aufsteigender Stromesstärke zu arbeiten, d. h. mit schwachen Strömen anzufangen und, wenn der Erfolg nicht eintrat, den Strom allmählich von 5 Mm. zu 5 Mm. Rollenabstand zu verstärken, bis die erwünschte minimale Zuckung in der Pfote sich zeigte; ferner musste darauf Acht gegeben werden, stets genau dieselbe Stelle zu reizen, da die Centren für die einzelnen Muskeln, auch einer und derselben Extremität, nicht in gleicher Weise erregbar sind; die Dauer der einzelnen Reizung musste constant sein; um dieses zu er-

reichen, benutzte ich in der ersten Zeit ein Metronom, durch das ich feststellte, dass jede Reizung eine Secunde dauern sollte, später liess ich das Metronom fort, da ich mich vollkommen daran gewöhnt hatte, auch ohne dasselbe die bestimmte Zeit für die Dauer der Reizung einzuhalten; weiter musste eine Summation der Reize möglichst ausgeschaltet werden; es wurde, wenn kein Effect sichtbar, nicht mehr als 3 Mal mit derselben Stromesstärke eine Stelle gereizt, sondern dieselbe dann verstärkt; die Pausen zwischen den einzelnen Reizen mit ein und demselben Rollenabstande betrug mindestens 2 Sec.; falls eine andere Stromstärke gewählt wurde, bedeutend mehr; doch war die Länge der Pausen nicht constant. Damit die absolute Stromesstärke während der Dauer eines Versuches möglichst unverändert blieb, wurde der Zinkstab jedesmal nach der Bestimmung der Erregbarkeit aus dem Element herausgezogen und darauf geachtet, dass der Schlittenapparat während des Versuches nicht verschoben wurde, da ich zu beobachten Gelegenheit hatte, dass durch eine schräge Stellung des Apparates die Zahl der Inductionsschläge sich änderte. Für nöthig hielt ich es ausserdem, dafür zu sorgen, dass die Hirnrinde nicht eintrockne, dass stets bei annähernd gleichen Befeuchtungsgraden derselben die Bestimmung vorgenommen wurde und dass der Hund nicht abkühle, weshalb die Zimmertemperatur möglichst hoch und die gesetzten Wunden stets mit den Hautdecken gut verschlossen gehalten wurden.

Doch trotz aller dieser Vorsichtsmassregeln musste ich mir eingestehen, dass sich nicht unbedeutende Fehlerquellen ergaben, die zu eliminiren nicht möglich sind, so der psychische Zustand des Hundes, dessen Controlle im Einzelnen nicht gelingt; nur in ganz besonderen Fällen, wie im Versuch VIII Cocain, gelang es mir nachzuweisen, was für einen hochgradigen Einfluss auf den Zustand der Erregbarkeit der Hirnrinde es hat, ob der Hund schläft oder wacht; andere weniger auffällige Zustände in der Psyche eines Hundes zu beobachten, entzieht sich unserem Vermögen vollkommen und muss diese Fehlerquelle bei jedem Versuchs-

resultat in Berücksichtigung gezogen werden. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich in der allmählich zunehmenden Entzündung der Wunde des Gehirns durch Zutritt der Luft, wodurch, wie schon oben gesagt, die Erregbarkeit zunimmt; um ein allmähliches Steigen der Erregbarkeit aus diesem Grunde einigermaßen controlliren zu können, wurde bei einem grossen Theile der Versuche vor der Application des Giftes von Zeit zu Zeit eine bestimmte Menge physiologischer Kochsalzlösung, die der bei der Injection von Giften beizubringenden Menge indifferenten Flüssigkeit quantitativ entsprach, in die Vene gespritzt und eine gewisse Zeit lang in Pausen von ungefähr 5 zu 5 Min. die Erregbarkeit der Hirnrinde unter denselben Bedingungen, wie oben beschrieben, bestimmt; erst wenn man hierin eine bestimmte Constanz beobachtet hatte, wurde zur Application der Gifte, also zum eigentlichen Versuche geschritten. Das Injectiren von physiologischer Kochsalzlösung hat ausserdem noch den Vortheil, den Fehler, der sich eventuell aus der vermehrten Flüssigkeitszufuhr in das Blutgefässsystem ergibt, berechnen zu können. Es könnte noch angeführt werden, dass bei allen Erregbarkeitsbestimmungen der Hund auf dem Thorax und Abdomen lag, seine Schnauze zugebunden und, ebenso wie die hinteren Extremitäten, an den Operationstisch befestigt war, während beide Vorderpfoten von ihren Fesseln befreit wurden.

Es wurde stets eine frisch bereitete wässrige Lösung der Gifte angewandt und dieselbe mit einer Pravazschen Spritze in die nach oben beschriebener Weise präparirte Vena jugularis injectirt. Um das Zurückbleiben eines Theiles des Giftes in der Glasröhre zu verhindern, wurde jedesmal ca. $\frac{1}{2}$ Cbctm. (soviel fasste die Canüle) einer physiologischen Kochsalzlösung nachgespritzt. Nach jeder Bestimmung der Erregbarkeit der Hirnrinde wurde eine neue Dosis des Giftes applicirt, und so mit ganz geringen Gaben beginnend, von ca. 6 zu 6 Min. fortschreitend, die Vergiftung des Thieres allmählich erhöht.

Gegen die intravenöse Application der Medicamente zwecks Bestimmung ihres Einflusses auf die Hirnrinde beim

Messen desselben mittelst des electrischen Stromes wendet sich Tumass⁵⁾; er ist der Ansicht, dass nur ein directes Auftragen des Giftes auf die Hirnrinde einen Rückschluss auf die Beeinflussung derselben gestattet, es sei denn, dass eine Wirkung des Giftes auf alle anderen Theile des Nervensystems ausgeschlossen werden kann, oder dass, wie es Bubnoff und Heidenhain⁶⁾ gelang, eine directe Beeinflussung der Hirnrindenerregbarkeit durch einen Vergleich der subcorticalen mit den corticalen Erregbarkeitsverhältnissen constatirt werden könnte. Meiner Ansicht nach gestattet die locale Application der Gifte auf die psychomotorischen Centren keinen Schluss auf die pharmacologische Wirkung derselben, wenn nicht dieselben Symptome zu Tage treten, wie bei einer Vergiftung durch die Blutbahn. Aus diesem Grunde verwarf ich die von Tumass empfohlene und für Cocain in Anwendung gebrachte Applicationsmethode und blieb bei der Injection der Gifte in die Blutbahn; hier suchte ich nach Gründen, die mir die directe Beeinflussung der Gehirnrinde anzunehmen gestatten, auf welche näher einzugehen ich später Gelegenheit haben werde.

Die Erregbarkeitsbestimmung wurde bei jedem Versuche, wie die Protocolle es ergeben werden, ca 10–20 Mal vorgenommen und zwar in Pausen von mindestens 5 Minuten, so lange, als sie ein sicheres Resultat ergaben, d. h. bis zum Auftreten von allzuheftigen, den Versuch störenden, spontanen, durch das Gift hervorgerufenen Krämpfen, die eine sichere Bestimmung unmöglich machten.

Nachdem ich mit der Messung der Erregbarkeitsänderung aufgehört hatte, injicirte ich die Gifte weiter bis zum Auftreten heftigster Convulsionen. In diesem Stadium wurde die Hirnrinde in der Ausdehnung des ganzen Gyrus sigmoideus vom inneren Rande des Orbiculariswulstes aus, also die psychomotorischen Centren für die Musculatur der Extremitäten und des Rumpfes, weggeschnitten, um zu beobachten, ob dadurch die Krämpfe zum Fortfall gebracht werden könnten. Diese Operation vollführte ich mit einem 2 Mm. breiten, ganz dünnen, biegsamen, nach 3 Seiten gleich scharfen,

spatelartigen Instrumente, indem ich die Rindensubstanz vorsichtig von der Unterlage trennte und den losgelösten Lappen gleichsam als Tempon weiter auf der Wunde wirken liess; gewöhnlich blieb derselbe am Sulcus longitudinalis seitlich mit dem Orbiculariswulste im Zusammenhang, doch so, dass eine Ausserfunctionsetzung der Rinde im Gebiete des Gyrus sigmoideus durch völlige Trennung von der Unterlage sichergestellt war. Obgleich die grossen Venen der Pia möglichst geschont wurden, trat nach dieser Operation stets eine mehr oder weniger heftige Blutung aus dem Gehirn auf. Die Unterschneidung wurde theils nur einerseits, theils beiderseits vorgenommen. Das Nähere über den Zweck und Erfolg dieses Eingriffs werde ich mir erlauben im letzten Abschnitt zu erörtern; hier will ich nur noch hinzufügen, dass jedesmal nach dem Exitus letalis des Thieres das Gelingen der Unterschneidung durch eine Section des Gehirns controlirt wurde.

Bei allen Versuchen wurde das Gift nach der Unterschneidung der Hirnrinde noch weiter injicirt, in den meisten Fällen bis zum Exitus letalis; in anderen konnte derselbe nicht abgewartet werden und wurde der Hund schliesslich durch einen Stich ins Herz oder durch Einblasen von Luft in die Vena jugularis getödtet.

Ich stellte Versuche an mit Physostigmin, Santonin, Codein, Cocain, Strychnin und Carbolsäure.

Physostigmin.

Das Physostigmin, ein Alcaloid der Calabarbohne, gehört zu den Nervenmitteln, über welches in der Literatur die verschiedensten Meinungen verlautbart sind. Während Rossbach und Fröhlig⁷⁾ mit aller Bestimmtheit bei Fröschen heftige tetanische Krampfanfälle, die sie sogar „heftiger als Strychninkrämpfe“ nennen, gesehen haben, aber auch eine grosse individuelle Verschiedenheit in der Empfänglichkeit für das Gift bei ihren Thieren constatirten, und Martin Damourette⁸⁾, abgesehen von der Individualität, nach grossen Dosen stets Convulsionen, welche tödtlich werden können, beobachtet haben will, geben Harnack und Witkowski⁹⁾ an, dass sie ein Erregungsstadium bei ihren Versuchsfröschen nie gesehen haben; nach ihnen soll Physostigmin direct lähmend auf das Centralnervensystem der Kaltblüter wirken. Auch auf Säugethiere soll das Physostigmin nach letzteren Autoren im Allgemeinen dieselben Wirkungen ausüben, doch geht bei manchen Thierspecies der Lähmung ein Erregungsstadium der motorischen Sphäre voraus, in dem sich „heftige fibrilläre Zuckungen“, „zuckende Bewegungen der Extremitäten“ und „Muskelzittern“ nachweisen lassen. Diese Muskelzuckungen erklären H. und W. dadurch, dass sie dem Mittel eine erregende Wirkung auf die Muskelsubstanz selbst zuweisen. Die genannten Autoren haben jedoch auch die interessante Beobachtung gemacht, dass das Physostigmin bei Epileptikern nicht, wie zu erwarten war, die Anfälle vermindert, sondern sogar vermehrt und dass bei Thieren, die zur Epilepsie disponirt gemacht worden sind, wie z. B. nach der von Westphal für Meerschweinchen angegebenen Methode, das Physostigmin typisch epileptische Anfälle hervorrufe. Husemann¹⁰⁾ schliesst sich insoweit den Angaben der letztgenannten Autoren an, als auch er bei Kaninchen ein heftiges Erregungsstadium beobachtet; auch

er giebt eine weitgehende individuelle Verschiedenheit für die Art der Wirkung des Giftes zu; doch ist er der erste, welcher behauptet, dass das Physostigmin, umgekehrt wie Morphinum und andere Opiumbasen, mehr cerebral erregt und spinal lähmt. Er ist bei der Beobachtung der Vergiftungserscheinungen zu der Ansicht gelangt, dass Physostigmin ähnliche Erscheinungen hervorrufe wie Picrotoxin, welches er als Hirnkrampfgift anerkennt; auch in dem eigenthümlichen Verhalten zu epileptisch disponirten Thieren sieht er einen Beweis für seine Behauptung. H. und W. geben als letale Dosis für ein mittelgrosses Kaninchen 0,003 gr. an, während Husemann nach 0,005 pro Kilo Körpergewicht bei seinen Versuchsthieren oft noch deutliche Excitationen ohne Lähmungserscheinungen sah. Zu ähnlichen Resultaten wie Husemann kommt auch sein Schüler Hessling¹¹⁾.

In neuerer Zeit wird das Physostigmin von einer grossen Zahl von Klinikern als brauchbares Mittel bei Chorea, Epilepsie, Paralysis agitans und anderen hyperkinetischen Krankheiten warm empfohlen; so besonders von Riess¹²⁾, Fraser¹³⁾, Poulet¹⁴⁾ und Anderen; ersterer weist noch besonders darauf hin, dass die Lösung frisch bereitet sein muss und keine Spur von Rothfärbung zeigen darf, nur dann entspräche es den Anforderungen. Diesen Autoren gegenüber sind es wiederum H. und W., die vor der Anwendung des Mittels bei den angeführten Krankheiten warnen, im Hinblick auf ihre experimentellen Erfahrungen und den Beobachtungen an einem Geisteskranken, bei welchem sie nach Application des Giftes Krämpfe auftreten sahen¹⁵⁾.

Wie hieraus ersichtlich, sind die Acten über die Wirkung des Physostigmins auf das Centralnervensystem noch nicht abgeschlossen und hielt ich vor Allem die experimentelle Untersuchung der Wirkung desselben auf die Grosshirnrinde für angebracht.

Bevor ich dem Leser meine Resultate nenne, möchte ich ihn mit den Versuchsprotocollen bekannt machen; doch sei es mir gestattet, nur eins von ihnen ausführlich mitzutheilen, von den übrigen — die alle in gleicher Weise an-

gestellt — theile ich nur kurz meine Resultate mit. Zugleich verweise ich auf die am Schluss der Abhandlung gegebenen Kurven, die den Leser des Weiteren über die Erregbarkeitszunahme instruiren werden.

Versuch I.

Die Hirnrindenerregbarkeit beträgt vor der Application des Giftes 175 mm. R. A., sie steigt während der Injection des Giftes allmählich auf 210 mm.

Vergiftungssymptome: Spontane Zuckungen in den Extremitäten und im Facialisgebiet, epileptiforme Anfälle von der linken Pfote ausgehend, nur Clonus, kein Tonus; Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr., darnach kein Clonus, keine Zuckungen in den linksseitigen Extremitäten mehr während dem Fortbestehen der Anfälle*).

Kleiner Hund, Gewicht 6250 gr.

- | | |
|------------|---|
| 1 h. 45 M. | Morph. mur. 0,05 subcutan. |
| 2 " 15 " | Tracheotomie, Freilegung der Vena jug. dextr. |
| 2 " 30 " | 0,025 Morph. mur. intravenös. |
| 2 " 35 " | Trepanation rechts |
| 2 " 45 " | Trepanation links |
| | } sehr geringe Blutung. |
| 2 " 50 " | Durchschneidung der dura mater rechts. |
| 3 " 5 " | Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 175 mm.;
Reflexerregbarkeit normal; Respiration langsam,
tief, nicht ganz regelmässig; Puls frequent. |
| 3 " 20 " | Reizung m. Z. bei R. A. 175 mm. |
| 3 " 25 " | 0,001 Physostigmin (0,1%ige Lösung). |
| 3 " 30 " | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 3 " 35 " | 0,001 Phys. |
| 3 " 40 " | Einzelne spontane Zuckungen im ganzen Körper;
m. Z. bei R. A. 195 mm. |
| 3 " 44 " | 0,001 Phys.; starke Salivation. |
| 3 " 49 " | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 3 " 51 " | 0,001 Phys. |
| 3 " 56 " | m. Z. bei R. A. 180 mm. |

*) Der Kürze wegen bezeichne ich Rollenabstand des Schlittenapparates mit R. A., minimale Zuckung mit m. Z.

- | | |
|-----------|--|
| 4 h. — M. | m. Z. bei R. A. 180 mm. |
| 4 " 5 " | 0,001 Phys. |
| 4 " 12 " | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 4 " 14 " | 0,005 Phys. (1%ige Lösung); 2 Minuten nach
der Injection treten Zuckungen im linken
Facialisgebiet und der Hals- und Schulter-
muskulatur dieser Seite auf. |
| 4 " 25 " | m. Z. bei R. A. 200 mm. |
| 4 " 35 " | m. Z. bei R. A. 210 mm. |
| 4 " 45 " | m. Z. bei R. A. 200 mm. |
| 4 " 47 " | 0,005 Phys. |
| 4 " 53 " | Spontane Zuckungen haben fast vollkommen
nachgelassen. |
| 4 " 55 " | m. Z. bei R. A. 210 mm.; die spontanen
Zuckungen beginnen sich von Neuem zu häufen,
es zuckt jetzt auch die rechte vordere Extre-
mität, wenn auch schwächer, als die linke. Der
Rumpf ist mit seiner Concavität etwas nach
rechts gekrümmt. |
| 5 " 1 " | 0,005 Phys. |
| 5 " 12 " | Spontane Zuckungen sind häufiger geworden. |
| 5 " 19 " | 0,005 Phys.; Zuckungen noch kräftiger. |
| 5 " 30 " | 0,01 Phys.; Zuckungen ebenso bis |
| 5 " 40 " | nach Injection von 0,01 Phys. auch Zuckungen
in den hinteren Extremitäten auftreten. |
| 5 " 48 " | 0,01 Phys. } Zuckungen allmählich stärker, |
| 5 " 55 " | 0,01 Phys. } Reflexerregbarkeit erhöht. |
| 6 " 3 " | 0,02 Phys.; gleich nach der Injection werden
Zuckungen bedeutend stärker, in allen Extre-
mitäten annähernd gleich; Wirbelsäule voll-
kommen gerade. |
| 6 " 9 " | 0,05 Phys. (10%ige Lösung); eine Minute
darauf typisch epileptiformer Anfall, beginnend
in der linken Vorderpfote, sich auf die ganze
linke Körperhälfte verbreitend, rechts nur
einzelne Zuckungen; Anfall dauert nur kurze
Zeit, nachher Zuckungen wie vor demselben. |

- 6 h. 17 M. Unterschneidung des Gyr. sig. dextr. Bald darauf rudimentärer epileptiformer Anfall, sichtbar im Facialisgebiet rechts, dann links, schliesslich in der rechten Vorderpfote.
- 6 „ 18 „ 0,05 Phys.; Stockung der Athmung, gleich darauf der Herzthätigkeit — Exitus letalis ohne Krämpfe.

Versuch II.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 7770 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 170 mm. — 185 mm. Vergiftungssymptome: Zuckungen im Facialis, dann epileptiforme Anfälle im ganzen Körper (ohne Tetanus), ausgehend vom Facialis; nach Unterschneidung des Gyri sigmoideus beiderseits keine einzige Zuckung mehr in den Extremitäten, auch keine Krümmung des Rumpfes, obgleich die Anfälle, wie aus den Facialiszuckungen und der Sistirung der Respiration ersichtbar, fortbestehen.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch III.

Kleiner Hund, Gewicht 5000 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 155—180 mm. Vergiftungssymptome: clonische Zuckungen der Extremitäten, dann sich langsam entwickelnder epileptiformer Anfall (ohne Tetanus), Beginn im Facialisgebiet links; nach Unterschneidung der Gyri sigm. fallen die Zuckungen in den Extremitäten weg, Anfälle bestehen fort.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits vollständig exstirpirt.

Versuch IV.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 6790 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 150 mm. bis 185 mm. Vergiftungssymptome: Zittern, epileptiforme Anfälle, im

Facialisgebiet beginnend, Zuckungen links stärker als rechts; Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr., darnach Zuckung links nur noch vereinzelt, rechts heftiger.

Section des Gehirns: Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr. vollkommen gelungen.

Versuch V.

Junger Hund, Vergiftungssymptome: vereinzelte Zuckungen, leichter Tetanus der vorderen Extremitäten, schnell sich entwickelnde Paralyse.

Mittelgrosser Hund, ca 6 Monate alt, Gewicht 6000 gr.

- | | | |
|------|-------|---|
| 1 h. | 55 M. | 0,05 Morph. mur. subcutan. |
| 2 „ | 10 „ | Tracheotomie, Praeparation d. V. jug. sin. |
| 2 „ | 15 „ | 0,025 Morph. muriat. |
| 2 „ | 25 „ | Trepanation beiderseits, Durchschneidung der dura mater rechts. |
| 2 „ | 45 „ | Bestimmung des Gyr. sigm. dextr. |
| 2 „ | 48 „ | 0,001 Phys.; Reflexerregbarkeit annähernd normal. |
| 2 „ | 52 „ | Langsame (nicht blitzartige), in regelmässigen Pausen auf einander folgende Contractionen der Halsmuskulatur. |
| 2 „ | 54 „ | Gleichartige heftigere Zuckungen, durch welche der Rumpf reitgertenartig gekrümmt wird. |
| 2 „ | 55 „ | 0,001 Phys. |
| 2 „ | 57 „ | Fortbestehen der Zuckungen in den leicht tetanisch gestreckten Extremitäten. |
| 3 „ | 2 „ | 0,001 Phys. |
| 3 „ | 5 „ | Plötzlich eintretender Exitus letalis. |

Versuch VI.

Grosser Hund, Gewicht 14,160 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 180 mm. bis 235 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckung von leicht clonischem Charakter, kein epileptiformer Anfall, schnell auftretende allgemeine Paralyse (rasche Steigerung der Dosis).

Versuch VII.

Kleiner Hund; Gewicht 4950 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde vom R. A. 180 mm. — 240 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen der Extremitäten, epileptiforme Anfälle, ausgehend vom Facialisgebiet, sich über den ganzen Körper verbreitend; nach der Unterschneidung des Gyr. sigm. beiderseits fallen alle Zuckungen der Extremitäten fort, die Anfälle im Facialisgebiet bestehen weiter. Darauf Injection von 0,5 Carbolsäure, worauf sich continuirliche Zuckungen in allen Extremitäten zeigen.

Section des Gehirns: Unterschneidung beiderseits gelungen bis auf eine kleine Partie am Sulcus longitudinalis des rechten Gyr. sigm., wo die Hirnrinde noch mit der Unterlage in Zusammenhang steht.

Nach diesen meinen Versuchen halte ich die Ansicht Husemann's für experimentell bewiesen, dass das Physostigmin in hohem Grade steigend auf die Erregbarkeit der Rinde des Grosshirns wirkt und dass es bei Thieren epileptiforme Krämpfe hervorzurufen im Stande ist; jedoch muss ich zugeben, dass meine Versuchsthiere durch die Operation selbst und durch die allerdings mit schwächsten Strömen erfolgte Reizung der Hirnrinde vielleicht zu solchen zu zählen sind, die zur Epilepsie disponirt sind. Als besonders bemerkenswerth will ich hier fürs erste schon kurz hervorheben, dass die Krämpfe fast ausschliesslich in reinem Clonus bestanden, während ein Tonus nur bei einem jüngeren Thier beobachtet wurde (Versuch V). Der Clonus der Extremitäten hörte regelmässig nach der Unterschneidung der entsprechenden Partie der Hirnrinde vollkommen auf, während die epileptiformen Anfälle noch deutlich aus dem Clonus der Musculatur des Gesichts, dem Erweitern der Pupille, dem Nystagmus und dem Athemstillstande abgelesen werden konnten.

Santonin.

Von allen Autoren, die sich mit der pharmacologischen Wirkung des Santonins beschäftigt haben, wird übereinstimmend angegeben, dass es in grossen Dosen Krämpfe hervorrufe beim Menschen und beim Thierversuche. Auch über den Angriffspunkt des Giftes herrscht bei allen eine Ansicht, nämlich dass es ein Hirnkrampfgift ist; nur Luchsinger¹⁶⁾ tritt auch für die spinale Wirkung desselben ein. Mit der Untersuchung des Giftes beschäftigten sich vornehmlich Manns¹⁷⁾, Rose¹⁸⁾, Th. Krauss¹⁹⁾, P. Becker²⁰⁾ Binz²¹⁾ und neuerdings Henneberg²²⁾. Wenn die Autoren bis auf Henneberg im Allgemeinen das Gehirn oder speciell die Gegend der Gehirnbasis und das 3.—7. Gehirnnervenpaar als Angriffspunkt des Giftes bezeichnen, so finden wir bei letzterem auch schon die Vermuthung ausgesprochen, dass es die Hirnrinde in Erregung versetze, was er aus den Symptomen der Vergiftung beim Menschen, wie fortwährendes Träumen und nächtliche Schlaflosigkeit, schloss.

Die Symptome der Vergiftung werden speciell von Henneberg wie folgt beschrieben: „es ergeben sich bei „allen Autoren im Ganzen dieselben Erscheinungen; nach „grösseren Gaben (0,3—0,36 gr.) treten Krämpfe ein, anfallsweise, welche 2—4 Min. dauern, gewöhnlich an den Muskeln „des Kopfes, Nackens und Rumpfes beginnen und sich dann „auf die Muskeln der Extremitäten erstrecken“. Nach seinen eigenen Versuchen schildert er das Vergiftungsbild folgendermassen: „Bei schweren Vergiftungen kommt es zu „Krämpfen, dieselben beginnen gewöhnlich mit Zuckungen „der Mundwinkel und ergreifen die Kaumuskeln, „die Bulbi verdrehen sich, der ganze Körper erzittert, „die Extremitäten gerathen in clonische „Krämpfe, Emprosthotonus und Opisthotonus kann folgen,

„meist sind die Kranken dabei bewusstlos. Diese Krämpfe „treten in Anfällen auf, je nach der Grösse der Gabe, von „2—4 Min. Dauer.“

Vergegenwärtigen wir uns das Bild eines derartigen Krampfanfalls, so werden wir uns der Ansicht nicht verschliessen können, dass es dem der Epilepsie in vieler Beziehung gleicht; ja wenn ich noch hinzufüge, dass ich zu beobachten Gelegenheit hatte, wie das Thier nach der Application des Giftes ruhig da sass, plötzlich jedoch mit einem Aufschrei hinfiel und ein heftiger clonisch-tonischer Krampfanfall sich mit grosser Vehemenz, vom Gesicht ausgehend, über den ganzen Körper verbreitete, so müssen wir eingestehen, dass dieses Vergiftungsbild dem Anblick, den uns der Symptomencomplex der Epilepsie bietet, zum Verwechseln ähnlich ist.

Alle Autoren geben clonisch-tonische Krampfformen an und stimmen meine Beobachtungen mit diesen Angaben überein. Krauss hat zudem beobachtet, dass bei jungen Kaninchen zuerst Zittern, dann Streckkrämpfe auftreten, während bei älteren Thieren das erste Symptom ein Clonus bildet und erst nach grösseren Dosen sich ein Tetanus hinzugesellt. Einer Erhöhung der Reflexerregbarkeit wird von allen Autoren Erwähnung gethan.

Da es mir daran lag, das destillierte Wasser als Lösungsmittel für das Gift zu benutzen, musste ich von dem Experimentiren mit reiner Santonsäure absehen und wählte ich daher als Praeparat das in Wasser leicht lösliche santoninsaure Natron, von welchem Rose¹⁸⁾ festgestellt hat, dass es in seinen Wirkungen qualitativ der Santonsäure vollkommen analog sei, nur in gleicher Dosis schwächer wirke.

Versuch I.

Kleiner Hund, Gewicht 5000 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 170—205 mm:

Vergiftungssymptome: Zittern, spontane Zuckung der Extremitäten, epileptiformer Anfall (Clonus-Tetanus-Clonus) linkerseits beginnend; nach ausgiebiger Unterschneidung

beiderseits fällt bei weiteren Anfällen der Clonus in den Extremitäten fort und besteht hier nur noch leichter Tetanus. (Extremitäten: Ruhe — Tetanus — Ruhe).

- | | | |
|-------|------|--|
| 11 h. | 3 M. | 1,05 Morph. mur. subcutan. |
| 11 „ | 15 „ | Tracheotomie, Praeparation der V. jug. sin. |
| 11 „ | 27 „ | 0,025 Morph. mur. intravenös. |
| 11 „ | 31 „ | Trepanation beiderseits, Durchschneidung der dura mater rechts. |
| 11 „ | 51 „ | Reizung rechts m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 11 „ | 52 „ | 0,02 Natr. sant. (Lösung 20%); leichtes Zittern der hinteren Extremitäten. Der Hund ist dieses Mal auf den Rücken gelagert. |
| 11 „ | 57 „ | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 11 „ | 59 „ | 0,2 Natr. sant.; Reflexerregbarkeit normal, Zittern etwas stärker. |
| 12 „ | 6 „ | m. Z. bei R. A. 160 mm. |
| 12 „ | 7 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 11 „ | m. Z. bei R. A. 175 mm. |
| 12 „ | 12 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 19 „ | m. Z. bei R. A. 185 mm.; Reflexerregbarkeit etwas gesteigert. |
| 12 „ | 23 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 28 „ | m. Z. bei R. A. 195 mm. |
| 12 „ | 29 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 36 „ | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 12 „ | 37 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 41 „ | m. Z. bei R. A. 190 mm. |
| 12 „ | 42 „ | 0,2 Natr. sant. |
| 12 „ | 46 „ | m. Z. bei R. A. 195 mm. |
| 12 „ | 47 „ | 1,5 Natr. sant. (Lösung 50%); Reflexerregbarkeit hat sich allmählich bedeutend gesteigert. Einzelne spontane Zuckungen in den vorderen Extremitäten. |
| 12 „ | 53 „ | m. Z. bei R. A. 200 mm. |
| 12 „ | 54 „ | 0,5 Natr. sant.; Zittern lässt nach, Zuckungen nehmen zu. |
| 12 „ | 57 „ | m. Z. bei R. A. 205 mm. |

- 12 h. 58 M. 0,5 Natr. sant.; Reflexerregbarkeit soweit gesteigert, dass auf ein Geräusch Reflexzuckung erfolgt.
- 1 „ 3 „ 0,5 Natr. sant.; Zuckungen in der Musculatur des Gesichts, besonders stark in den Extremitäten, hier rechts schwächer als links.
- 1 „ 8 „ 0,5 Natr. sant.; heftige anfallsweise auftretende Zuckungen im ganzen Körper, im Gesicht am schwächsten.
- 1 „ 13 „ 0,5 Natr. sant.
- 1 „ 16 „ epileptiformer Anfall, links beginnend, sehr schnell sich über den ganzen Körper verbreitend, Dauer ca. 1 Minute. Nach demselben Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits.
- 1 „ 19 „ 0,5 Natr. sant.; Zittern, nirgends spontane Zuckungen, auch im Facialisgebiet nicht.
- 1 „ 23 „ 1,0 Natr. sant.; einzelne spontane Zuckungen im Facialis, sonst nirgends.
- 1 „ 27 „ Zuckungen im Facialisgebiet heftig, von clonischem Charakter, in den Extremitäten einzelne Zuckungen.
- 1 „ 32 „ Anfall; während desselben heftiger Facialisclonus, in den Extremitäten Tonus und einzelne Zuckungen. Ausgiebigere Unterschneidung der Hirnrinde.
- 1 „ 36 „ 0,5 Natr. sant.
- 1 „ 38 „ Einzelne Zuckungen im Facialisgebiet, leichter Tonus der Extremitäten.
- 1 „ 44 „ 0,5 Natr. sant.; eine Minute darnach leichter clonischer Facialiskrampf und Tetanus des übrigen Körpers; keine Zuckung der Extremitäten.
- 1 „ 47 „ Anfall wie der vorige.
- 1 „ 51 „ 1,0 Natr. sant.; etwa 30 Sec. darnach bildet sich ein Krampfanfall aus, welcher mit Zuckungen im Facialis beginnt, darauf Nystagmus, Sistiren der Athmung und leichten Tonus aller Extre-

mitäten zeigt. Derartige Anfälle wiederholen sich mit ganz kurzen Pausen, während welcher das Thier tief athmet, bis 2 h. noch 4 Mal.

2 h. — M. 1,0 Natr. sant.; Anfälle werden stärker, behalten denselben Typus und wiederholen sich bis 2 h. 10 M. noch mehrere Mal.

2 „ 15 „ Exitus letalis.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits ausgiebig unterschritten.

Versuch II.

Kleiner Hund, Gewicht 5330 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 150—175 mm.

Vergiftungssymptome: Zittern, spontane Zuckungen, epileptiforme Anfälle, Beginn mit Clonus in der linken Vorderpfote, auf der Höhe Tetanus, clonischer Abfall jedes Anfalls. Nach der Unterschneidung der Gyri sigm. in den Extremitäten nur Tonus, kein Clonus, keine Zuckung.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits ausgiebig von der Unterlage abgetrennt.

Versuch III.

Kleiner Hund, Gewicht 4310 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 145—185 mm.

Vergiftungssymptome: Zittern, Zuckungen, epileptiforme Anfälle; darauf Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits, Wegfallen des Clonus aus den Extremitäten, hauptsächlich Tonus in denselben, doch auch einzelne Zuckungen.

Section des Gehirns: Hirnrinde in den Gyr. sigm. nicht vollkommen abgetragen, da in der Tiefe einzelne Partien grauer Substanz mit der weissen in Verbindung geblieben sind.

Versuch IV.

Mittelgrosser Hund, Gewicht ca. 8000 gr. Vergiftungssymptome: Zittern, anfallsweise auftretende Zuckungen

in den Extremitäten; nach der Unterschneidung (zu flach ausgeführt) noch einzelne ganz schwache Zuckungen in den Extremitäten, darauf Hirnschenkeldurchschneidung beiderseits, Wegfallen aller Zuckungen. Nach Injection von Carbolsäure traten continuirliche Zuckungen in allen Extremitäten auf.

Section des Gehirns: Hirnschenkel rechts vollkommen, links $\frac{2}{3}$ durchschnitten; Gyr. sigm. beiderseits nicht überall tief genug unterschritten, so dass in der Tiefe noch einzelne Inseln grauer Substanz sichtbar.

Versuch V.

Kleiner, sehr fetter Hund, Gew. 6400 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 170—185 mm.

Vergiftungssymptome: spontane Zuckungen, epileptiformer Anfall (Clonus — Tetanus — Clonus); nach der Unterschneidung Fortfallen des Clonus in den Extremitäten.

Section des Gehirns: Hirnrinde beider Gyri sigm. vollkommen von der Unterlage getrennt.

Versuch VI.

Kleiner Hund, Gewicht 5740 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 160—200 mm.

Vergiftungssymptome: Spontane Zuckungen, epileptiforme Anfälle, ausgehend vom Facialisgebiet (Clonus — Tetanus — Clonus). Nach der Unterschneidung links und rechts traten bei weiteren Anfällen in den Extremitäten nur tonische Erscheinungen zu Tage.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch VII.

Kleiner Hund, Gewicht 5760 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 150—175 mm.

Vergiftungssymptome: Spontane Zuckung, epileptiforme Anfälle: (Clonus — Tetanus — Clonus); nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits Fortfallen des Clonus und der Zuckungen in den Extremitäten (nur in der linken

Hinterpfote, da im entsprechenden Centrum die Hirnrinde nicht vollkommen abgetrennt, einzelne Zuckungen).

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch VIII.

Kleiner Hund, Gewicht 3560 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 165—180 mm.

Vergiftungssymptome: Zittern, Zuckungen, epileptiforme Anfälle, (Clonus — Tetanus — Clonus); Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits, darauf heftige Anfälle mit Clonus im Gesicht und Tonus der Extremitäten.

Section des Gehirns: Die Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits ist vollkommen gelungen.

Versuch IX.

1 Monat alte Hündin, Gewicht 3000 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von 150 mm. R. A. — 160 mm., dann Sinken bis 150 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen in allen Extremitäten zugleich und gleich stark (kein Clonus in den Extremitäten), Anfall mit Clonus im Gesicht und Tonus in den Extremitäten. Nach der Unterschneidung der Gyri sigm. ändert sich in den Krämpfen nichts. Durch Reizung der Hirnrinde mit dem electrischen Strom konnte kein Krampfanfall, wohl aber Zuckungen hervorgerufen werden.

Section des Gehirns: Unterschneidung der Hirnrinde ist beiderseits vollkommen gelungen.

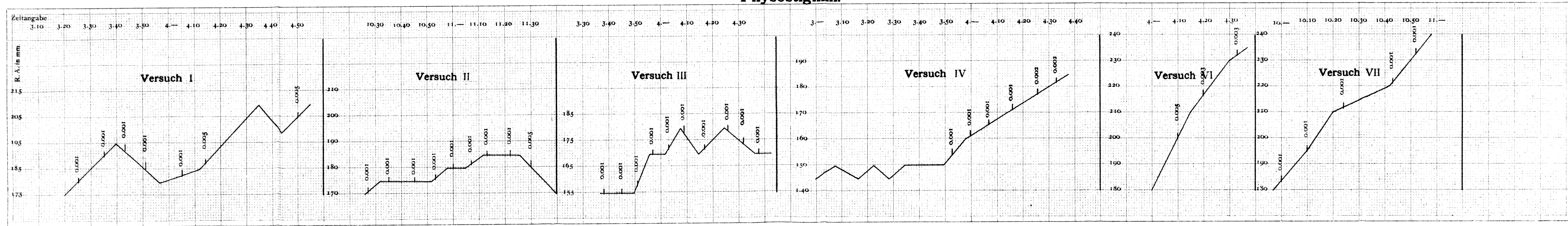
Aus obigen Versuchen ziehe ich in den Schluss, dass bei erwachsenen Hunden, bei denen die Hirnrinde auch normal auf den electrischen Strom reagirt, das Santonin eine Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde bewirkt. Im Vergiftungsbilde zeigen sich bei älteren Thieren clonisch-tonische Krampfformen, die den epileptischen in allen Stücken

identisch zu sein scheinen. Nach der Unterschneidung der psychomotorischen Centren für die Extremitäten und den Rumpf ändert sich der Symptomencomplex, den uns die Krämpfe bieten, wesentlich, und zwar durch regelmässiges Fortfallen des Clonus, woraus ich den Schluss ziehe, dass der Clonus von der Hirnrinde hervorgerufen worden ist, und zwar dadurch, dass die letztere durch das Santonin direkt angegriffen wurde. Diese Beobachtung liefert mir einen Beweis dafür, dass mindestens ein Theil der durch den electrischen Strom bestimmten Erregbarkeitszunahme auf die Gehirnrinde selbst zu beziehen ist.

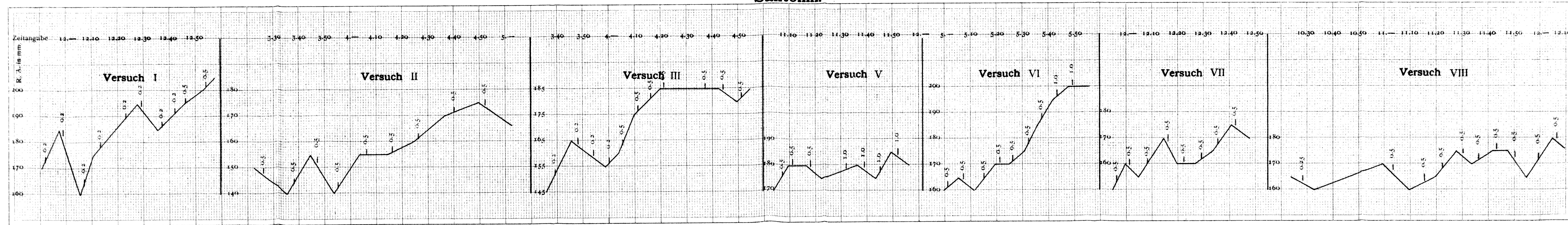
Einen weiteren Beweis für diese Behauptung finde ich darin, dass ich bei einem jungen Hunde (Versuch IX), bei dem ich nie einen Clonus in den Extremitäten beobachtete, auch die Hirnrindenerregbarkeit nur um ein ganz geringes steigen, ja schliesslich zur Norm zurückkehren sah.

Mithin ergibt sich aus diesen Versuchen mit Bestimmtheit, dass das Santonin die psychomotorischen Centren der Hirnrinde beeinflusst, dass es, was ich später noch zu berücksichtigen Gelegenheit haben werde, von der Hirnrinde ausgehende Krämpfe hervorruft und dass die Erregbarkeit der Hirnrinde einer Steigerung unterliegt. Durch die Unterschneidung der Hirnrinde wird jedoch nur ein Theil des Krampfanfalls, nämlich der Clonus, eliminirt, der tetanische Theil des Krampfanfalls bleibt bestehen auch nach der Ausserfunctionsetzung der corticalen Centren, somit muss das Santonin also noch auf andere Theile des Centralnervensystems erregend wirken; welche das sind, entzieht sich meiner Beurtheilung und gehört die Untersuchung dieses Punktes nicht mehr in den Rahmen dieser Abhandlung.

Physostigmin.



Santonin.



Codein.

Schon in dem Santonin lernten wir ein Krampfgift kennen, das in seinen Symptomen uns das Bild der Epilepsie vor Augen führt. Die Krämpfe, die ich bei der Vergiftung eines Hundes mit Codein entstehen sah, haben nun in allen Punkten genau dieselben Erscheinungen ergeben.

Sehen wir uns die Literatur über dieses Opiumalcaloid an, so fällt hier auf, dass viele Kliniker, besonders in neuerer Zeit, wo das Mittel wieder mehr in Mode zu kommen scheint, die ausgesprochen narcotischen Wirkungen desselben loben und es vielfach als Ersatz für das Morphinum benutzen, ja der Meinung sind, dass es besser wirke als dieses, da es von allen Nebenwirkungen frei sei. Ich erinnere hier nur an die Mittheilungen von Löwenmayer²³⁾, Kobler²⁴⁾, Fischer²⁵⁾ und Rheiner²⁶⁾.

Im Gegensatz hierzu nun existiren eine Anzahl von Arbeiten der Pharmacologen, wie C. Ph. Falk²⁷⁾, Husemann²⁸⁾ und W. v. Schröder²⁹⁾, die das Codein ein Krampfgift nennen und es zu denen, die aufs Cerebrum wirken, zählen. Die genannten Autoren, speciell Husemann und Falk, geben allerdings zu, dass es in minimalen Dosen eine narcotische Wirkung besitzt, doch bei eintretenden Vergiftungserscheinungen sahen sie Krämpfe nie fehlen. So lassen sich denn auch die Erfolge, die das Codein als Narcoticum zu verzeichnen hat, verstehen und ist nur bei Anwendung des Mittels grosse Vorsicht zu empfehlen.

Ueber den Angriffspunkt des Giftes im Centralnervensystem sind die Autoren nicht vollkommen einig. Husemann, wie auch v. Schröder bezweifeln nicht, dass das Gift auf das Gehirn wirke und die Krämpfe als cerebrale aufzufassen seien. Doch während Husemann eine Wir-

kung zugleich auf das Rückenmark nicht zugiebt, da er nach der Durchschneidung desselben in der Halsregion die Krämpfe sofort verschwinden sah, führt v. Schröder an, dass der Tetanus, welcher einen Theil des Krampfbildes ausmacht, auch nach diesem Eingriffe noch fortbesteht, während der Clonus aufhört; letzterer will mithin das Gift auf Hirn und Rückenmark, ersterer nur auf das Gehirn wirken lassen.

Nach Husemann's Erfahrungen ruft das Codein genau dieselben Krampfsymptome hervor, wie sie Crichton Browne³⁰⁾ für Picrotoxin beschrieben hat, und schliesst er sich daher auch den Ausführungen dieses Forschers über den Ort der Einwirkung an.

Husemann schreibt folgendermassen:

„Die eigenthümlichen Krämpfe betreffen in der Regel zuerst Muskeln am Kopf und zwar manifestiren sich die Muskelbewegungen zunächst an den Ohren, dann folgen Bewegungen der Augenlider, des Mundes und der Vorderpfoten, hiernach Krampf der Hinterbeine und schliesslich allgemeine Convulsionen.... Es sind diese Erscheinungen der Reihe nach besonders gut bei kleinen Dosen zu beobachten, bei grösseren folgen sie oft so rasch auf einander, dass sie nicht gut auseinander zu halten sind. Crichton Browne hat aus dieser Reihenfolge der Phänomene geschlossen, dass vor dem in der Medulla oblongata belegenen Krampfcentrum, auch in mehr nach vorne gelegenen Partien gewisse Centren durch das Picrotoxin gereizt wurden, welche im Gebiete der mittleren Hirnarterien liegen und zwar in vorderster Reihe eine Stelle an der unteren Seite des Frontallappens des Grosshirns, deren Irritation Bewegungen des Kopfes und der Ohren veranlassen, in zweiter Linie die Umgebung dieser Stelle, deren Reizung die übrigen Bewegungen am Kopfe und an den Vorderpfoten veranlasst, in dritter eine entfernte Partie in der letzten Verzweigung der Arterien, von der die Bewegungen der Hinterbeine ausgehen, afficirt werden,

„während nun erst die Corpora quadrigemina (Opisthotonus), das Kleinhirn (Nystagmus), und schliesslich die Medulla oblongata ergriffen werden“.

Nach unseren augenblicklichen Kenntnissen über die Physiologie des Gehirns werden wir oben beschriebene Krämpfe wohl entschieden auf die Hirnrinde zurückführen und sagen müssen, dass auch das Bild der nach Codein entstehenden Krämpfe mit dem der Epilepsie so gut wie zu identificiren ist.

Ob das Rückenmark bei diesen Krämpfen, speciell beim Tetanus, mitbetheiligt ist, oder nicht, bedarf einer erneuten Untersuchung; mir fällt die Aufgabe zu die Einwirkung des Giftes auf die Hirnrinde experimentell zu untersuchen.

Bevor ich zur Mitteilung meiner Versuchsprotocolle übergehe, möchte ich noch einer Beobachtung Falck's Erwähnung thun. Falck hat nämlich nicht bei allen seinen Versuchen Krämpfe beobachtet, in einer kleinen Zahl derselben sah er keine und zwar, wie aus seinen Versuchsprotocollen hervorgeht, wurde das Stadium der Convulsionen bei zwei seiner Versuche, die er an „ganz jungen“ Hunden anstellte, übergangen und folgte hier nach einem soporösen Stadium sofort Paralyse und Exitus letalis; sollte dieses nicht auch mit dem bei jungen Hunden beobachteten wenig erregungsfähigen Zustande der Hirnrinde in Zusammenhang zu bringen sein? Dieses näher zu erörtern werde ich mir später erlauben.

Das Mittel wird von allen Experimentatoren subcutan applicirt und bezeichnet Husemann eine Dosis von 0,09—0,1 gr. p. K. Körpergewicht als letal.

Versuch I.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 6400 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 145—185 mm.

Vergiftungssymptome: Einzelne Zuckungen im Rumpf und in den Extremitäten, epileptiforme Anfälle, von der linken

Vorderpfote ausgehend; Unterschneidung der Hirnrinde rechts, darnach verhalten sich bei weiteren Anfällen die linksseitigen Extremitäten ruhig.

- | | |
|------------|---|
| 1 h. 55 M. | 0,05 Morph. mur. subcutan. |
| 2 " — " | Tracheotomie, Praeparation d. V. jug. dextr. |
| 2 " 5 " | 0,03 Morph. mur. intravenös. |
| 2 " 10 " | Trepanation rechts. |
| 2 " 27 " | m. Z. bei R. A. 145 mm. |
| 2 " 33 " | 0,02 Codein. |
| 2 " 40 " | m. Z. bei R. A. 150 mm. |
| 2 " 43 " | 0,02 Codein. |
| 2 " 50 " | m. Z. bei R. A. 155 mm. |
| 2 " 55 " | 0,02 Codein. |
| 3 " — " | m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 3 " 3 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 10 " | m. Z. bei R. A. 160 mm. |
| 3 " 15 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 20 " | m. Z. bei R. A. 165 mm. |
| 3 " 22 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 28 " | m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 3 " 30 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 36 " | m. Z. bei R. A. 165 mm. |
| 3 " 40 " | 0,02 Codein; Reflexerregbarkeit etwas gesteigert. |
| 3 " 45 " | m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 3 " 47 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 52 " | m. Z. bei R. A. 180 mm. |
| 3 " 54 " | 0,02 Codein. |
| 3 " 59 " | Einzelne Muskelstöße im Rumpf. |
| 4 " — " | m. Z. bei R. A. 175 mm. |
| 4 " 2 " | 0,02 Codein; Reflexerregbarkeit weiter gesteigert. |
| 4 " 5 " | Heftigere Muskelstöße, bei denen der Rumpf eine Krümmung mit der Concavität nach rechts erhält. |
| 4 " 15 " | m. Z. bei R. A. 180 mm.; Muskelstöße haben nachgelassen. |
| 4 " 20 " | 0,02 Codein; Auftreten von spontanen Zuckungen in der rechten hinteren Extremität. |

- | | |
|------------|---|
| 4 h. 25 M. | m. Z. bei R. A. 185 mm. |
| 4 " 30 " | entsteht ein leichter clonischer Krampfanfall in der linken Vorderpfote, welcher bald auf die linke Hinterpfote übergeht, wobei der Rumpf sehr stark mit seiner Concavität nach rechts gekrümmt wird; nunmehr entstehen Zuckungen der linken Gesichtshälfte; darauf geht der Anfall auf die rechte Körperhälfte über in folgender Reihenfolge: 1) hintere, 2) vordere Extremität, 3) rechte Gesichtshälfte. Zu dieser Zeit hatten die Krämpfe im linken Facialis bereits aufgehört, so dass wiederum allein die rechte Gesichtshälfte zuckte; während des 2. Theiles des Anfalles biegt sich der Rumpf mit seiner Concavität nach links über. |
| 4 " 40 " | Nachdem der Hund bis jetzt ruhig gelegen hatte, wird 0,02 Codein injicirt. |
| 4 " 45 " | Gleicher Anfall, wie der vorige, nur bleibt dieser auf die linke Körperhälfte beschränkt. |
| 4 " 52 " | Anfall wie um 4 h. 45 m. |
| 4 " 55 " | 0,03 Codein; gleich darnach Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr.; darauf Anfall mit Zuckungen in der linken Gesichtshälfte, Extremitäten ruhig, Wirbelsäule nach rechts gekrümmt. |
| 5 " 5 " | 0,05 Codein. Vollständiger epileptischer Anfall um 5 h. 10 m. Vervollständigung der Hirnrindenunterschneidung, gleich darnach heftiger Clonus der linken Gesichtshälfte; Extremitäten ruhig. |
| 5 " 20 " | 0,05 Codein. |
| 5 " 23 " | Kurze Anfälle mit Clonus in der linken Gesichtshälfte, Extremitäten ruhig. |
| 5 " 25 " | |
| 5 " 26 " | |
| 5 " 30 " | Der Hund wird durch einen Stich ins Herz getötet. Section des Gehirns: Gyr. sigm. dextr. vollkommen untersehnitten. |

Versuch II.

Mittelgrosser Hund, Gewicht ca. 9000 gr. Vergiftungs-symptome: Spontane Zuckungen, epileptiforme Anfälle; nach der Unterschneidung der Hirnrinde rechts bleiben die linksseitigen Extremitäten ruhig; Rumpf mit der Concavität nur nach links gekrümmt, während er vor der Unterschneidung in den Anfällen nach rechts gebogen wurde.

Versuch III.

Kleiner Hund, Gewicht 5125 gr. Bei diesem Versuche wird das Medicament in 5 respective 10% iger Lösung direct auf die Hirnrinde geträufelt.

Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 145 — R. A. 175 mm.

Vergiftungssymptome: heftige Zuckungen in den linksseitigen Extremitäten: Unterschneidung des Gyr. sigm. sinister, darnach Aufhören aller Zuckungen in den entsprechenden Extremitäten.

- 11 h. — M. 0,05 Morph. mur. subcutan.
- 12 „ 40 „ 0,025 Morp. mur. subcutan.
- 1 „ — „ Tracheotomie, Trepanation rechts.
- 1 „ 15 „ Durchtrennung der dura mater dextr.
- 1 „ 20 „ Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 145 mm.
- 1 „ 25 „ 2 Tropfen einer 5% Codeinlösung werden auf den Gyr. sigm. dextr. geträufelt.
- 1 „ 35 „ m. Z. bei R. A. 155 mm.
- 1 „ 39 „ 2 Tropfen Codein (5%) auf die Hirnrinde rechts.
- 1 „ 44 „ m. Z. bei B. A. 155 mm.
- 1 „ 49 „ 2 Tropfen Codein (5%) auf die Hirnrinde rechts.
- 1 „ 55 „ m. Z. bei R. A. 170 mm.; es treten einzelne spontane Zuckungen in den Extremitäten der linken Seite auf.
- 2 „ — „ 2 Tropfen Codein (10%) auf die Hirnrinde rechts; gleich darauf werden die Zuckungen in den linksseitigen Extremitäten stärker. m. Z. bei R. A. 175 mm. Reflexerregbarkeit erhöht.

- 2 h. 9 M. 2 Tropfen Codein (10%) auf die Hirnrinde rechts; Zuckung heftiger, Rumpf mit der Concavität nach rechts gekrümmt.
- 2 „ 16 „ 2 Tropfen Codein (10%) auf die Hirnrinde rechts.
- 2 „ 18 „ Typischer epileptischer Anfall, welcher unzweideutig mit Zuckungen in der linken Gesichtshälfte beginnt und auf die rechte Körperhälfte übergreift, in folgender Reihenfolge: links: Facialisgebiet, vordere Extremität, hintere Extremität, Krümmung der Wirbelsäule nach rechts; rechts: Hintere, dann vordere Extremität, Krümmung der Wirbelsäule nach links, Gesichtsmuskulatur.
- 2 „ 32 „ 2 Tropfen Codein (10%) auf die Hirnrinde rechts; Zuckungen hatten etwas nachgelassen, beginnen jetzt wieder zuzunehmen.
- 2 „ 45 „ 2 Tropfen Codein (10%) auf die Hirnrinde rechts; darnach heftige Zuckungen in den linksseitigen Extremitäten.
- 2 „ 50 „ Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr.; gleich darnach hören alle Zuckungen in den Extremitäten auf.
- 2 „ 55 „ Epileptiformer Anfall, Beginn in der Gesichtsmuskulatur links, sich über den ganzen Körper verbreitend, Gesicht zuckt sehr heftig, ebenso die Extremitäten der rechten Seite, in den Extremitäten der linken Seite nur einzelne schwache Zuckungen.
- 3 „ — „ } Krampfanfälle, wie der oben beschriebene.
- 3 „ 5 „ }
- 4 „ 5 „ Das Thier ermattet allmählich, es wird durch einen Stich ins Herz getötet.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. dextr. vollkommen unterschritten.

Versuch IV.

Kleine Hündin, Gewicht 6400 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 170 mm. — 190 mm., darauf Sinken bis 175 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen, epileptiforme Anfälle; nach der Unterschneidung fallen alle Zuckungen in den Extremitäten fort.

Section des Gehirns: Hirnrinde im Gebiet der Gyri sigm. vollkommen von der Unterlage abgetrennt.

Versuch V.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 5800 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde vom R. A. 185 mm. — 210 mm.

Vergiftungserscheinungen: Zittern, Zuckungen, epileptiforme Anfälle; nach der Unterschneidung hören die Zuckungen in den Extremitäten nicht vollkommen auf.

Section des Gehirns: Die Hirnrinde im Gebiet der Gyri sigm. steht in der Tiefe noch mit der weissen Substanz im Zusammenhang.

Versuch VI.

Grosser Hund, Gewicht 12,130 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde vom R. A. 160—180 mm.

Vergiftungssymptome: Heftige Zuckungen; Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits, darauf sofortiges Aufhören aller Zuckungen.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits genügend unterschritten.

Versuch VIII.

Grosse Hündin, Gewicht 9370 gr. Erregbarkeitszunahme von R. A. 180—220 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen der Extremitäten und des Gesichts, epileptiforme Anfälle; Unterschneidung

beiderseits, darnach leichter Tetanus aber kein Clonus, keine Zuckung der Extremitäten mehr.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

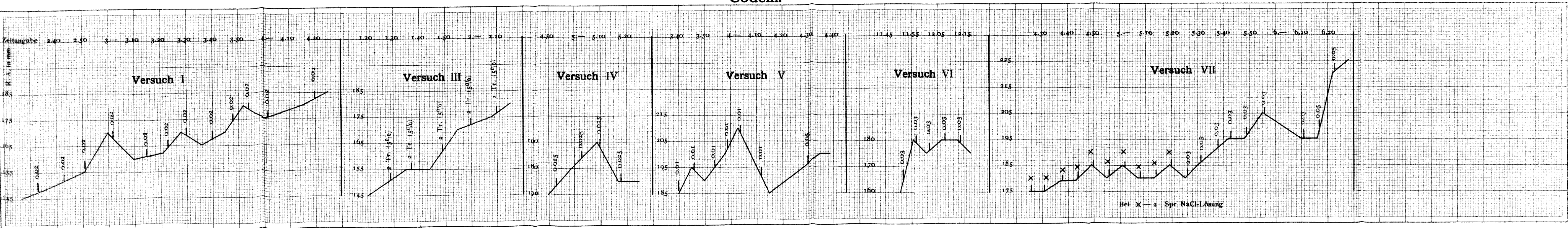
Nach der Untersuchung dieses Giftes finde ich eine Zunahme der Erregbarkeit der Hirnrinde und zugleich einen Zusammenhang eines Theiles der Krampferscheinungen mit derselben, was, wie beim Santonin, mir auch hier einen directen Schluss auf die Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde selbst zu gestatten scheint. Der Versuch III, bei welchem das Codein direct auf die Hirnrinde gebracht wurde (ich habe mir erlaubt denselben ausführlich mitzutheilen), ergiebt gleichfalls ein positives Resultat, auch ruft, was mir besonders interessant ist, in demselben die locale Einwirkung des Giftes auf die psychomotorischen Centren, dieselben Erscheinungen der Krämpfe hervor, wie eine intravenöse Application. Aus diesem Grunde, meine ich, ist der Versuch III allen anderen gleichwerthig beizuordnen; ja, da er positiv ausgefallen, bin ich sogar geneigt, ihn als einen Beweis dafür anzusehen, dass bei den Versuchen, wo das Gift in die Blutbahn injicirt wurde, die Erregbarkeitszunahme auf die Hirnrinde selbst bezogen werden muss, während allerdings ein negatives Resultat desselben in keiner Weise massgebend gewesen wäre.

Des Weiteren wäre hier noch im Zusammenhang zu erwähnen, dass auch bei den kleinsten Gaben des Giftes ein Sinken der Erregbarkeit nicht zu constatiren war, obgleich bei denselben auch nur eine geringe Steigerung beobachtet werden konnte, und die hauptsächlichste Zunahme der Erregbarkeit erst bei schon ausgesprochenen Vergiftungserscheinungen auftrat.

Somit hat es den Anschein, dass Codein in kleineren Gaben auf die Erregbarkeit der Hirnrinde von nur geringem Einfluss ist, erst grössere Gaben steigern die

Erregbarkeit fraglos. Mit derselben Gewissheit kann ich die Behauptung aussprechen, dass ein Theil der nach Application von Codein entstehenden Krämpfe, und zwar der Clonus, in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Hirnrinde steht, was durch das Ausfallen derartiger Krampferscheinungen in den Extremitäten nach der Unterschneidung der Hirnrinde bewiesen ist. Der Tonus der Extremitäten und der Tetanus des Rumpfes blieben aber auch nach dieser Operation noch unverändert bestehen, so dass kein Abhängigkeitsverhältniss dieser Krampf-
formen von der Rinde des Grosshirns gefunden werden konnte.

Codein.



Cocain.

Die allgemeine pharmacologische Wirkung des Cocains, welches besonders in neuerer Zeit dank den Arbeiten von Koller³¹⁾, Jelinck³²⁾ und Anderen als local wirkendes Anaestheticum zur allgemeinen Anerkennung gelangt ist, ist durch zahlreiche, sehr genau ausgeführte Arbeiten schon seit dem Ende der 70er Jahre bekannt. Wir verdanken die Kenntniss über die Wirkung desselben vor allem Danini³³⁾ und v. Anrep³⁴⁾, in neuerer Zeit Mosso³⁵⁾, Feinberg und Blumenthal³⁶⁾ und schliesslich Tumass³⁾, welcher letztere durch experimentelle Arbeiten die Wirkung desselben speciell auf die nervösen Apparate des thierischen Organismus festgestellt haben. Darin sind alle Autoren einig, dass grössere Dosen des Giftes bei Warmblütern Krämpfe hervorbringen; auch über die Form dieser letzteren herrscht nur eine Ansicht und werden sie als clonisch-tonische bezeichnet; nur betonen einzelne Autoren mehr den tonischen Charakter, wie Mosso und Danini, und vergleichen sie deshalb mit dem bekannten Bilde des Strychninismus, andere, wie v. Anrep, insbesondere aber Feinberg und Blumenthal, heben namentlich die Aehnlichkeit der Krämpfe mit den epileptischen hervor.

Feinberg und Blumenthal schlossen aus dieser Aehnlichkeit mit der corticalen Epilepsie und speciell aus der Art und Weise, wie die Krämpfe entstehen und allmählich fortschreitend sich über den ganzen Körper verbreiten, dass sie ihre Entstehung der Hirnrinde verdanken, was sie auch experimentell beweisen konnten; die durch Cocain entstandenen Anfälle konnten nämlich durch die Unterschneidung der psychomotorischen Centren der Hirnrinde, welche sie nach derselben Art vornahmen wie ich, zum Theil in Wegfall gebracht werden. Auch kamen sie zu dem Schluss, dass der

Clonus ausfiel, nicht aber so der Tetanus. Dieser bestand nach der Operation unbeschadet fort. Somit ist also ein Angriffspunkt für das Gift in der Hirnrinde gefunden. Strittiger ist in der Literatur noch die Frage über den Ort, dem der Tetanus seine Entstehung zu verdanken hat. Mosso bleibt auch hier bei der Analogie mit dem Strychnin und behauptet, dass die Krämpfe (er beobachtete, wie oben ausgeführt, hauptsächlich Tetanus) vom Rückenmark ausgingen, da er nach Durchschneidung desselben im Halsmark den Tetanus fortbestehen sah; in merkwürdigem Gegensatze hierzu stehen die Angaben Danini's und v. Anrep's, (letzterer operirte allerdings nicht mit maximalen Dosen), welche regelmässig nach der Durchschneidung des Rückenmarks an der Medulla oblongata die Krämpfe aufhören sahen; nahmen sie dagegen die Unterscheidung am 7. Halswirbel vor, so fielen nur die Krämpfe in den unteren Extremitäten fort, während sie in den oberen fortbestanden. Aus diesem Grunde verlegen die letztgenannten Autoren die Entstehung der Krämpfe in die Medulla, was nunmehr, da die Entstehung des Clonus aus der Hirnrinde nachgewiesen, nur auf den tetanischen Theil des Anfalls bezogen werden kann. Somit muss es also noch als unentschieden hingestellt werden, wo der Tetanus seinen Ursprung hat.

Erwähnt sollen hier noch werden die Arbeiten von E. d. Falck³⁷⁾ und Heimann³⁸⁾, die theils aus eigener Erfahrung, theils durch die aus der Literatur gesammelten Angaben den Nachweis lieferten, dass derartige Anfälle, wie das Experiment sie uns zeigt, auch beim Menschen beobachtet wurden, d. h. dass das Cocain auch beim Menschen im Stande ist, toxische Epilepsie hervorzubringen.

Alle oben genannten Autoren haben zu ihren Versuchen Hunde verwandt, Mosso, Feinberg und Blumenthal nur solche, während Danini und v. Anrep auch an Kaninchen experimentirten.

Im selben Jahre, in dem F. und B. die Einwirkung des Cocains auf die Hirnrinde durch ihre Exstirpationsversuche bewiesen, tritt Tumass mit einer Schrift an die

Oeffentlichkeit, in der er die Wirkung des Giftes auf die Erregbarkeit der psychomotorischen Centren einer Untersuchung unterzieht. In dieser Arbeit kommt er zu dem Schluss, dass das Cocain, local auf die Centren selbst angewandt, die Erregbarkeit derselben herabdrückt. Es muss hier betont werden, dass Tumass bei directer Application des Giftes auf die Hirnrinde, auch wenn er concentrirte Lösungen verwandte, niemals Erscheinungen eintreten sah, die wir bei intravenöser Application zu sehen gewohnt sind, nämlich Krämpfe und überhaupt Erregungserscheinungen, weshalb diese Versuche, falls sie nicht bestätigt werden durch andere, bei denen die intravenöse Application angewandt wird, für uns und für die Erklärung der pharmacologischen Wirkung des Giftes von allzu geringem Werthe sein dürften. Tumass hat nun in der That solche Versuche angestellt; allerdings misst er selbst denselben keine weitergehende Bedeutung zu, da es nur vier sind, die aber darin übereinstimmen, dass gleich nach der Injection die Erregbarkeit um 5 mm. R. A. sinkt, um nach ca 20 Minuten um 10 mm., also um 5 mm. über die vor der Injection bestimmte Erregbarkeit zu steigen. In Folge dieser seiner Versuche kommt Tumass zu dem Schluss, dass die Krämpfe, die durch Cocain entstehen, da die Erregbarkeit der Hirnrinde sinkt, nicht von ihr abhängig sein können; er schliesst sich der Ansicht v. Anrep's und Danini's an und lässt sie in der Medulla oblongata entstehen.

Da die Arbeiten genannter Forscher wegen der in denselben enthaltenen Widersprüche mir nicht genügend Klarheit in die Frage über die Wirkung des Cocains auf die Hirnrinde gebracht zu haben scheinen, stellte ich eine Reihe von Versuchen mit demselben an. Ich experimentirte, wie auch Tumass, nur an Hunden, bei denen ich das Gift aber ausschliesslich intravenös applicirte; so erhielt ich denn auch regelmässig die in der Literatur beschriebenen Symptome der allgemeinen Intoxication.

Wie alle meine Vorgänger in der Untersuchung über die Wirkung dieses Giftes benutzte ich als Präparat das salzsaure Cocain.

Versuch I.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 8700 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 155—190 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen, epileptiformer Anfall, beginnend im Facialisgebiet; nach der Unterschneidung der Gyri sigm. momentanes Aufhören der Zuckungen in den Extremitäten, während die Anfälle fortbestehen.

- 2 h. 30 M. 0,05 Morph. mur. subcutan.
- 2 „ 45 „ Tracheotomie, Präparation der V. jug. sin.
- 2 „ 50 „ 0,03 Morph. mur. intravenös.
- 3 „ 15 „ Trepanation beiderseits, Durchtrennung der dura mater rechts.
- 3 „ 20 „ Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 155 mm.
- 3 „ 25 „ 0,01 Cocaini mur. (Lösung 1%).
- 3 „ 30 „ m. Z. bei R. A. 160 mm.
- 3 „ 31 „ 0,01 Coc. mur.
- 3 „ 35 „ m. Z. bei R. A. 160 mm.
- 3 „ 38 „ 0,01 Coc. mur.
- 3 „ 42 „ m. Z. bei R. A. 170 mm.; einzelne spontane Zuckungen in der linken Vorderpfote; es tritt geringe Salivation auf.
- 3 „ 47 „ 0,01 Coc. mur.
- 3 „ 52 „ m. Z. bei R. A. 190 mm.; Zunahme der Zuckungen.
- 3 „ 55 „ 0,01 Coc. mur.
- 4 „ — „ m. Z. bei R. A. 190 mm.; Zuckungen haben bedeutend zugenommen, so dass eine Erregbarkeitsbestimmung weiter unmöglich gemacht wird.
- 4 „ 3 „ 0,01 Coc. mur.; heftigere Salivation.
- 4 „ 6 „ 0,05 Coc. mur. (Lösung 5%); sofort darnach ein überaus schnell sich entwickelnder, sehr kurze Zeit anhaltender, allgemeiner Krampfanfall. Nach demselben bis 4 h. 20 M. grosse Unruhe des Hundes, heftige Fluchtversuche, keine spontanen Zuckungen sichtbar.

- 4 h. 20 M. bricht spontan ein typisch epileptischer Anfall aus, der sich von einem durch electriche Reizung der Hirnrinde erzeugten nur durch seine schnelle Verbreitung über den ganzen Körper unterscheidet; während desselben heftiger Clonus der Extremitäten und der Gesichtsmuskulatur, starke Salivation. Dauer des Anfalls $\frac{3}{4}$ Minute, nach Aufhören desselben kurze Zeit vollkommene Ruhe, darauf bricht ein neuer Anfall aus, so dass sich ein typischer Status epilepticus entwickelt.
 - 4 „ 30 „ Unterschneiden des Gyr. sigm. dextr., darnach werden die Zuckungen der linksseitigen Extremitäten bei weiteren Anfällen bedeutend schwächer, während sie im Facialisgebiet und den rechtsseitigen Extremitäten in gleicher Stärke fortbestehen.
 - 4 „ 35 „ Unterschneidung des Gyr. sigm. sin.; darnach hören momentan die Zuckungen in allen Extremitäten auf; der Status epilepticus bleibt aber bestehen.
 - 4 „ 45 „ Nachlassen der Krämpfe.
 - 4 „ 47 „ 0,025 Coc. mur.; gleich darnach Exitus letalis.
- Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch II.

Kleine Hündin, Gewicht 4600 gr.; Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 160—180 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen in den Extremitäten, epileptiforme Anfälle, bei welchen in den Extremitäten mehr Tonus als Clonus sichtbar. Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits; darnach hören die Zuckungen der Extremitäten auf, nur in der linken Hinterpfote, deren Centrum nicht genügend unterschritten, zeigen sich einzelne schwache Zuckungen. Kein Tonus der Extremitäten.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. sin. ist vollkommen unterschritten; Gyr. sigm. dextr. hängt am Sulcus longitudinalis noch mit einem 1 mm. breiten Streifen mit der weissen Substanz zusammen.

Versuch III.

Mittelgrosser, sehr fetter, kastrierter Hund, Gewicht ca. 12 Kilo.

Vergiftungssymptome: Einzelne Zuckungen, hauptsächlich im Rumpf, dann Tonus der Extremitäten, schliesslich Clonus im Facialisgebiet. Unterschneiden der Gyri sigm. beiderseits; darauf bestehen Clonus im Facialisgebiet und leichter Tonus in den Extremitäten fort. — Injection von Carbolsäure, worauf continuirliche Zuckungen in den Extremitäten auftreten.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch IV.

1 Monat alter Hund (grosse Race), Gewicht 6280 gr.

Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 150 mm. R. A., steigt bis auf 155 mm., um dann bis 130 zu sinken und schliesslich wieder auf 150 anzusteigen.

Vergiftungssymptome: Sehr spärliche, schwache Muskelstösse im Rumpf und in den Extremitäten zugleich, welche bis zum Tode des Thieres nur wenig stärker werden.

- 10 h. 20 M. 0,05 Morph. mur. subcutan.
- 10 „ 40 „ Tracheotomie, Praeparation der V. jug. sin.
- 10 „ 45 „ 0,05 Morph. mur. intravenös.
- 11 „ — „ Trepanation beiderseits; Durchtrennung der dura mater rechts.
- 11 „ 25 „ Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 150 mm.
- 11 „ 30 „ 0,01 Coc. mur. (Lösung 1%); Reflexerregbarkeit annähernd normal.

- 11 h. 35 M. m. Z. bei R. A. 155 mm.
- 11 „ 36 „ 0,01 Coc. mur.
- 11 „ 39 „ m. Z. bei R. A. 150 mm.
- 11 „ 40 „ 0,01 Coc. mur.
- 11 „ 46 „ m. Z. bei R. A. 150 mm.; Hund wird unruhiger, Fluchtversuche, Augen werden weit aufgerissen, Pupillen fast maximal.
- 11 „ 49 „ 0,01 Coc. mur.
- 11 „ 53 „ m. Z. bei R. A. 150 mm.
- 11 „ 57 „ 0,02 Coc. mur.
- 12 „ 1 „ m. Z. bei R. A. 145 mm.
- 12 „ 5 „ 0,02 Coc. mur.
- 12 „ 25 „ m. Z. bei R. A. 130 mm.
- 12 „ 29 „ 0,05 Coc. mur.
- 12 „ 33 „ m. Z. bei R. A. 130 mm.; es treten einzelne schwache Muskelstösse im Rumpf und in den Extremitäten auf, Reflexerregbarkeit nicht gesteigert.
- 12 „ 36 „ 0,05 Coc. mur.; gleich nach der Injection werden die Augen weit aufgerissen, die Extremitäten leicht tonisch gestreckt, Pupillen maximal.
- 12 „ 45 „ m. Z. bei R. A. 145 mm.
- 12 „ 46 „ 0,05 Coc. mur.; 1 Minute nach der Injection treten einzelne Zuckungen im Facialisgebiet auf.
- 12 „ 54 „ m. Z. bei R. A. 150 mm.
- 12 „ 55 „ 0,05 Coc. mur.; Zuckungen etwas stärker.
- 1 „ 4 „ 0,05 Coc. mur.; weiteres Zunehmen der Zuckungen, sie treten in Anfällen auf; Salivation bedeutend.
- 1 „ 13 „ 0,05 Coc. mur.
- 1 „ 20 „ Sistiren der Athmung bis 1 h. 22 M.; Aufhören der Zuckungen.
- 1 „ 23 „ 0,05 Coc. mur.; gleich darnach einzelne Zuckungen im Rumpf und in den Extremitäten, Athmung krampfhaft.
- 1 „ 30 „ sich langsam entwickelnder Strecktetanus; Exitus letalis.

Versuch V.

Kleiner Hund; Gewicht 4720 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 175 mm. R. A., steigt bis 185 mm., um dann allmählich bis auf 165 mm. zu sinken.

Vergiftungssymptome: Einzelne Zuckungen, ganz kurz-dauernde allgemeine Krampfanfälle (ohne typischen Clonus), welche nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits aufhören. Injection von Carbolsäure, wonach continuirliche Zuckungen in den Extremitäten auftreten.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits bis auf einen schmalen Streifen am Sulcus longitudinalis vollkommen untersehnitten.

Versuch VI.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 8400 gr.; Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 165 mm. R. A., sie sinkt bis 155 mm. und steigt dann bis 180 mm. an.

Vergiftungssymptome: Epileptiformer Anfall (darnach Steigen der Erregbarkeit); nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits hören alle Zuckungen und der Tonus in den Extremitäten auf.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. dextr. und sinister vollkommen untersehnitten, rechts ist jedoch der Ventrikel eröffnet worden.

Versuch VII.

Alter Hund, Gewicht 10450 gr.; Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt R. A. 165 mm., sie sinkt bis 160 mm. und steigt schliesslich bis 175 mm.

Vergiftungssymptome: Anfälle, beginnend mit Clonus im Facialisgebiet, in den Extremitäten nur Tonus.

Versuch VIII.

Alter Hund, Gewicht ca. 7000 gr. (Beobachtung über die Erregbarkeitsänderungen der Hirnrinde während der Hund schläft und wacht).

Erregbarkeitszustand der Hirnrinde beträgt 165 mm., schwankt längere Zeit zwischen 165 mm. und 160 mm. R. A., um schliesslich auf 175 mm. zu steigen.

Vergiftungssymptome: Zuckungen im Gesicht und den Extremitäten, Anfall, beginnend im Facialisgebiet, wo nur Clonus; in den Extremitäten Clonus, dann Tonus sichtbar. Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits, darnach in den Extremitäten nur Tonus, kein Clonus, keine isolirte Zuckung.

3 h. 23 M. 0,05 Morph. mur. subcutan.

3 " 50 " Tracheotomie, Praeparation der V. jur. sin.; Trepanation beiderseits; Durchtrennung der dura mater rechts.

4 " 2 " Pupillen eng bis mittelweit; Reflexerregbarkeit normal.

4 " 3 " Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 165 mm; etwa 5 Secunden lange Reizung mit 160 mm. R. A. ruft einen epileptischen Anfall hervor, der nur Clonus aufweist.

4 " 20 " m. Z. bei R. A. 180 mm.; Hund ist wach.

4 " 23 " 2 Spritzen NaCl.-lösung (0,6%).

4 " 28 " m. Z. bei R. A. 160 mm.; der Hund hat die Augen fest geschlossen, öffnet sie beim Hantiren an der Schädeldunden nicht, keine Abwehrbewegungen. Tiefe regelmässige Respirationen; es hat den Anschein, als ob er fest schlief.

4 " 35 " 2 Spritzen NaCl.-lösung.

4 " 40 " Hund wird durch Anrufen und Schütteln geweckt, er sieht den Beobachter an und folgt den Bewegungen desselben mit seinen Augen; m. Z. bei R. A. 175 mm.

4 " 42 " 2 Spritzen NaCl.-lösung.

4 " 47 " Der Hund scheint wieder eingeschlafen zu sein; er wird nicht geweckt; m. Z. bei R. A. 155 mm.

- 4 h. 49 M. Hund wird geweckt: m. Z. bei R. A. 165 mm.
 4 „ 52 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
 4 „ 57 „ Der Hund ist seit der letzten Reizung wach
 geblieben; m. Z. bei R. A. 175.
 4 „ 59 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
 5 „ 4 „ m. Z. bei R. A. 175 mm.; Hund wach.
 5 „ 5 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.

Es kann weiter keine Aenderung im psychischen Zustande des Hundes beobachtet werden und nimmt der Versuch seinen gewöhnlichen Verlauf.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen untersehnitten, rechts ist der Ventrikel leicht eröffnet.

Versuch IX.

Alter Hund, Gewicht ca. 10000 gr.; Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von 150—170 mm.

Vergiftungssymptome: Zuckungen der Extremitäten, dann allgemeiner Tetanus; Anfälle, in welchen hauptsächlich Tonus, aber auch Clonus, in den Extremitäten sichtbar. Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits; darnach Fortfallen des Clonus und Tonus der Extremitäten. Injection von Carbolsäure, darnach continuirliche Zuckungen in den Extremitäten.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen untersehnitten, rechts Ventrikel eröffnet.

Versuch X.

Grosser Hund, Gewicht 14100 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von 165—180 mm. R. A.; zu Anfang ein Sinken bis 160 mm.

Vergiftungssymptome: Einzelne Zuckungen in den Extremitäten und im Facialisgebiet: Tonus der Extremitäten; epileptiformer Anfall (Clonus-Tetanus-Clonus). Unterschnei-

dung der Gyri sigm. beiderseits; darnach fällt Clonus und Tonus in den Extremitäten fort.

Section des Gehirns: Gyri sigm. vollkommen von der Unterlage abgetrennt.

Versuch XI.

Kleiner Hund, Gewicht ca. 5000 gr. Erregbarkeit beträgt 175 mm. R. A., sie steigt 2 Mal bis 180 mm., schwankt dann bis zum Schluss zwischen 175—170 mm.

Vergiftungssymptome: Plötzlich ausbrechender Tonus in den Extremitäten, begleitet von Zuckungen im Gesicht schliesslich einzelne Zuckungen in den tonisch gestreckten Extremitäten; diese fallen nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits weg, während der Tonus bestehen bleibt.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen untersehnitten.

Versuch XII.

Kleine Hündin; Gewicht 4200 gr.; Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 160 mm. R. A., steigt bis 170 mm. und sinkt dann bis 150 mm.

Vergiftungssymptome: Tonus der Extremitäten, Clonus im Facialisgebiet; dann Anfälle mit Zuckungen in leicht tonisch gestreckten Extremitäten beim Beginn des Clonus im Gesicht und auf der Höhe desselben. Nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits fallen die Zuckungen in den Extremitäten fort, sonst bleibt alles unverändert.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen untersehnitten.

Wie obige Versuchsreihe ergibt, sind die Resultate über die Erregbarkeitsänderung, die die Hirnrinde nach intravenöser Application von Cocain erfährt, nicht einheitlicher Natur. Während die Versuche I, II und IX von Anfang an eine Steigerung der Erregbarkeit unbedingt zeigen, finden sich andere, wie die Versuche VI, VII, VIII und X, wo anfangs ein Sinken und zum Schluss erst ein Steigen constatirt wurde; ja die Versuche IV, V, XI und XII zeigen sogar ein umgekehrtes Verhalten, bei ihnen sinkt die Erregbarkeit nach unbedeutender Steigerung, theilweise nicht unbeträchtlich.

Es ist nicht leicht diese Unregelmässigkeit der Erfolge zu erklären und werden wir deshalb näher auf die jedesmaligen Vergiftungserscheinungen, wie sie sich uns besonders in den Krämpfen präsentiren, eingehen müssen. Zuvor möchte ich es nicht unterlassen darauf hinzuweisen, dass E. d. Falk³⁷⁾ in seiner angeführten Statistik der Cocainvergiftung bei Menschen, wie es von vielen anderen Giften gleichfalls bekannt ist, es auch für das Cocain bewiesen hat, dass die Wirkungen desselben individuell sehr verschieden sein können. Bei dem einen Patienten kann das Cocain z. B. von Hause aus starke psychische Depression, Melancholie, Collaps und Lähmungserscheinungen bewirken, während ein anderer nach der Application desselben heftige psychische Erregung, typische Epilepsie, überhaupt Erregungserscheinungen aller Art zeigen kann und erst nach längerer Zeit machen sich Lähmung und die oben beschriebenen depressiven Symptome bemerkbar. Meiner Ansicht nach spricht nichts dagegen, auch fürs Thier derartige weitgehende Verschiedenheiten der Reaction des Organismus auf das Cocain annehmen zu dürfen.

Aus unseren Versuchen ersehen wir aber auch, dass die Krampferscheinungen nicht in allen Fällen die gleichen sind; bei der Mehrzahl der Versuche entwickelte sich nur ein geringer oder auch überhaupt kein Clonus in den Extremitäten, das erste Symptom ist hier nicht selten ein Tonus, nicht mal eine einzige Zuckung ging voraus. (Versuch IV,

V, VII, VIII, X, XI und XII). In anderen traten als erstes Symptom Zuckungen in den Extremitäten auf, diesen schloss sich ein Clonus an, auf den erst allmählich, nach weiteren Gaben des Mittels ein Tonus folgen konnte (Versuch I, II, VI, IX). Nur diese letzte Form lässt sich auch mit einer corticalen Epilepsie vergleichen, denn hier sehen wir, wenn auch oft nur andeutungsweise, das allmähliche Fortschreiten, ich möchte sagen Einschleichen des Krampfanfalles in immer ausgedehntere Muskelgebiete, was doch wohl neben dem Clonus als ein Characteristicum der Form der Epilepsie, die ihre Entstehung in der Hirnrinde haben soll, angesehen werden muss.

Werfen wir nun weiter einen Blick auf unsere Versuchsprotocolle, so fällt uns auf, dass die Erregbarkeit der Hirnrinde gerade in den Fällen nur sporadisch oder auch garnicht zu steigen resp. zu sinken scheint, in denen ein Tonus erstes oder alleiniges Symptom der Krämpfe in den Extremitäten ist, d. h. in den Versuchen, die wesentlich von dem uns geläufigen Krampfbilde, bei welchem die Hirnrinde mitbetheiligt ist, abweichen (Versuch IV, V, VII, VIII, X, XI, XII). Bei Vergiftungsbildern, wo wir einen Clonus der Extremitäten sehen, welche also der corticalen Epilepsie nahe zu stehen scheinen, fehlt eine Zunahme der Erregbarkeit der Hirnrinde nicht (I, II, VI, IX).

Infolge dieser Ueberlegung komme ich zu dem Schluss, dass das Cocain erregend auf die Centren der Hirnrinde wirken kann, doch ist auch eine deprimirende Wirkung desselben nicht ausgeschlossen. Diese Verschiedenheit in der Wirkung des Cocains dürfte auf die individuelle Verschiedenheit der Versuchsthiere zurückgeführt werden können.

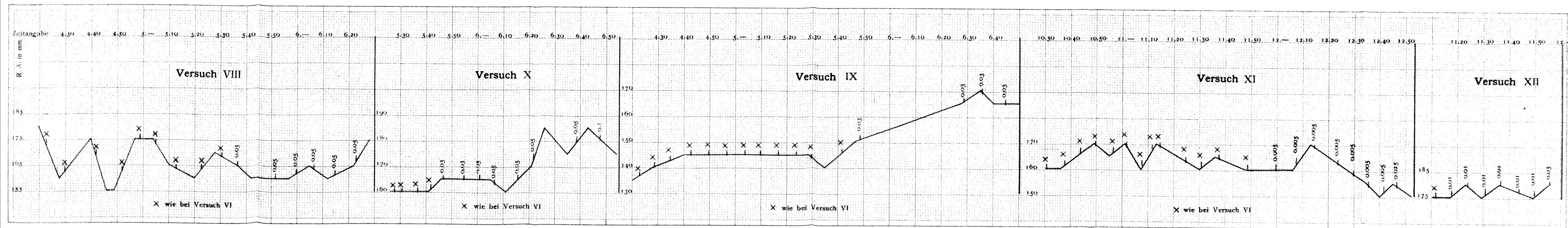
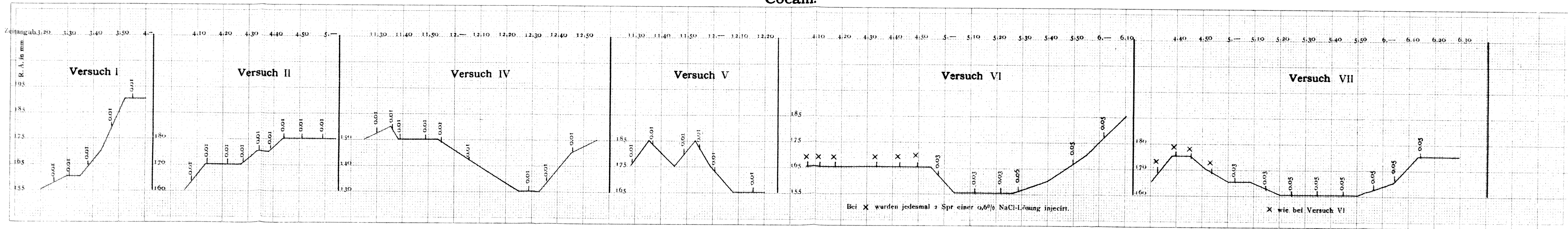
Ich will an dieser Stelle speciell noch auf den Versuch VIII hinweisen. Es ist mir nämlich in demselben gelungen, experimentell die Erregbarkeitsverhältnisse der Hirnrinde während des Schlafens und Wachseins eines Versuchstieres zu studiren. Von Hause aus liess sich annehmen, dass die psychomotorische Zone, auf von aussen an sie heran

tretende Reize, im Schlafe unempfindlicher sein werde als im Wachen; dieses direkt nachzuweisen ist mir nun durch oben genannten Versuch gelungen. Auf Reize mit dem electrischen Strom ist die Hirnrinde nach meinem Versuche im Schlafe um 20 mm. R. A. weniger erregbar, als im Stadium völligen Wachseins; natürlich konnte ich die Tiefe des Schlafes nicht bemessen, doch gehörten immerhin stärkere sensible Reize dazu, das Thier vollkommen aufzuwecken.

Neben dem Interesse, das die Feststellung obiger Thatsache bietet, scheint mir dieser Versuch auch besonders für die Brauchbarkeit meiner Versuchsanordnung im allgemeinen zu sprechen.

.....•.....

Cocain.



Strychnin.

Das Bild des Strychninismus mit seiner colossalen Steigerung der Reflexerregbarkeit, den charakteristischen tetanischen Krämpfen ist allgemein bekannt und herrscht über die Art der sich zeigenden Vergiftungserscheinungen keine Contraverse der Forscher, so dass es der Leser mir wohl gestatten wird, von einer genaueren Literaturangabe über die Wirkung des Giftes abzusehen, und will ich nur in wenigen Worten der nervösen Apparate gedenken, auf welche es wirken soll.

Es ist vor allem feststehende Thatsache, dass die Erhöhung der Reflexerregbarkeit und der Tetanus ihre Entstehung der Erregung der grauen Substanz des Rückenmarks verdanken, welche also hauptsächlich Angriffspunkt für das Gift ist; doch ist nebenbei eine Beeinflussung des Gehirns durch das Gift nicht von der Hand zu weisen, ja vielleicht tritt die Erregung des Gehirns noch früher ein, als die des Rückenmarks, da die Zunahme der Athemfrequenz und die Beschleunigung der Herzthätigkeit — Erscheinungen der Gehirnaffection — zu den ersten Symptomen der Vergiftung gehören. Nach den Untersuchungen Biernacki's³⁹⁾ wirkt das Strychnin deprimirend auf die Rinde des Grosshirns; er injicirte seinen Versuchsthieren — es wurden zu solchen nur Kaninchen verwandt — subcutan im höchsten Falle 0,001 gr. Strych. nitr, gewöhnlich aber nur 0,0004 bis 0,0006 gr. und fand, dass schon bei schwachen Symptomen des Strychninismus oder auch, wenn überhaupt noch keine sichtbar waren, die Erregbarkeit der Hirnrinde, gemessen durch den faradischen Strom, um 30—40 mm. R. A. sank und zwar im Laufe von 27—30 Min., um schliesslich wieder anzusteigen. Gleiche Resultate erzielte er bei directer

Application des Giftes auf die Hirnrinde. Leider theilt Biernacki seine Versuchsanordnung nicht näher mit, auch sagt er nichts über das Alter seiner Versuchsthiere, was meiner Ansicht nach zum vollen Verständniss der Resultate gehört und zur richtigen Würdigung derselben vom Leser verlangt werden muss. B. giebt in seiner Mittheilung auch nichts über die krampfhaften Symptome, die er bei seinen Versuchen zu Gesicht bekam, was aus dem Grunde für mich von Wichtigkeit ist, weil einige Experimentatoren an Thieren neben typischem Tetanus auch einen Clonus der Extremitäten nicht selten beobachtet haben, namentlich wenn die Dosis des Giftes höher gewählt wurde.

Da es mir darauf ankam, auch einzelne Versuche mit einem Krampfgift gemacht zu haben, bei denen ein starkes Zurückgehen der Erregbarkeit der Hirnrinde sich nachweisen lässt, entschloss ich mich Experimente mit dem salpetersauren Strychnin, welches auch B. ausschliesslich benutzte, anzustellen; allerdings erschien es mir nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht leicht verständlich, warum das Strychnin eine Depression hervorbringen sollte.

Meine Versuchsprotocolle werden den Lesern mit den von mir erzielten Resultaten bekannt machen.

Versuch I.

Kleiner Hund, Schädeldach weich, Gewicht 5040 gr.;

Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 165 mm. R. A.; nach Injection von Strychnin steigt sie bis auf 175 mm., um dann dauernd auf 170 zu bleiben.

Vergiftungssymptome: Spontane Zuckungen, die in allen Extremitäten gleich stark auftreten, dann typischer Tetanus; nach der Unterschneidung ändert sich nichts.

3 h. 28 M. 0,05 Morph. mur. subcutan.

3 „ 35 „ Tracheotomie, Praeparation der V. jug. sin.

3 „ 39 „ 0,025 Morph. mur. intravenös.

- | | |
|------------|---|
| 3 h. 48 M. | 0,025 Morph. mur. intravenös. |
| 4 „ — „ | Trepanation beiderseits, Durchtrennung der dura mater rechts. |
| 4 „ 15 „ | Reizung rechts: m. Z. bei R. A. 150 mm. |
| 4 „ 30 „ | Reizung mit 110 mm. (Orbiculariscentrum) ruft einen halbseitigen epileptischen Anfall hervor. |
| 5 „ — „ | m. Z. bei R. A. 160 mm. |
| 5 „ 2 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung (0,6%). |
| 5 „ 7 „ | m. Z. bei R. A. 165 mm. |
| 5 „ 9 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung. |
| 5 „ 25 „ | m. Z. bei R. A. 155 mm. |
| 5 „ 30 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung. |
| 5 „ 35 „ | m. Z. bei R. A. 160 mm. |
| 5 „ 36 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung. |
| 5 „ 42 „ | m. Z. bei R. A. 168 mm. |
| 5 „ 43 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung. |
| 5 „ 48 „ | m. Z. bei R. A. 165 mm. |
| 5 „ 50 „ | 2 Spritzen NaCl.-lösung. |
| 5 „ 54 „ | m. Z. bei R. A. 165 mm.; Reflexerregbarkeit normal, Hund liegt ruhig. |
| 5 „ 57 „ | 0,0002 Strych. nitr. (Lösung 0,2%). |
| 6 „ 2 „ | m. Z. bei R. A. 165 mm.; Reflexerregbarkeit gesteigert. |
| 6 „ 4 „ | 0,0004 Strych. nitr. |
| 6 „ 9 „ | m. Z. bei R. A. 175 mm. |
| 6 „ 14 „ | 0,0004 Strych. nitr. |
| 6 „ 19 „ | m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 6 „ 24 „ | 0,0004 Strych. nitr.; Hund unruhiger geworden, Reflexerregbarkeit hat sich allmählich stark gesteigert. |
| 6 „ 27 „ | Es beginnen leichte Zuckungen in den Extremitäten aufzutreten. Gesichtsmusculatur ruhig, Zuckungen bestehen in blitzraschem Strecken aller Extremitäten zugleich. |
| 6 „ 29 „ | m. Z. bei R. A. 170 mm. |
| 6 „ 32 „ | 0,0004 Strych. nitr.; Zuckungen heftiger. |

- 6 h. 34 M. Typischer Tetanus von kurzer Dauer; dann nach kurzer Pause ein neuer heftigerer; während desselben Unterschneidung beider Gyri sigm.; Athmung setzt aus.
- 6 „ 40 „ Athmung tritt wieder ein, nachdem für paar Minuten künstliche Athmung eingeleitet worden war; keine Zuckungen, kein Tetanus.
- 6 „ 50 „ 0,0004 Strych. nitr.; Spontane Zuckungen treten wieder auf.
- 6 „ 52 „ Tetanus, Dauer eine Minute; bis 6 h. 54 M. noch mehrere solcher Anfälle von kürzerer Dauer.
- 6 „ 55 „ 0,001 Strych. nitr.; gleich darnach Strecktetanus und Exitus letalis.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch II.

Mittelgrosser Hund; Gewicht 7700 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 175 mm. R. A., steigt auf 190, um dann auf 180 mm. wieder zu sinken.

Vergiftungssymptome: Zuckungen, dann Clonus der Extremitäten, Anfall, beginnend mit Clonus in allen Extremitäten (Clonus-Tetanus-Clonus). Nach Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits besteht nur Tonus in den Extremitäten.

- 10 h. — M. 0,05 Morph. mur. subcutan.
- 10 „ 15 „ Tracheotomie, Praeparation der Ven. jug. sin.
- 10 „ 20 „ 0,025 Morph. mur. intravenös.
- 10 „ 50 „ Trepanation beiderseits; Durchtrennung der dura mater rechts; Reflexerregbarkeit normal.
- 11 „ — „ Reizung mit R. A. 120 mm. ruft einen halbseitigen epileptischen Anfall hervor.
- 11 „ 10 „ m. Z. bei R. A. 165 mm.
- 11 „ 11 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
- 11 „ 16 „ m. Z. bei R. A. 165 mm.
- 11 „ 17 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.

- 11 h. 25 M. m. Z. bei R. A. 165 mm.
- 11 „ 26 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
- 11 „ 31 „ m. Z. bei R. A. 165 mm.
- 11 „ 32 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
- 11 „ 40 „ m. Z. bei R. A. 170 mm.
- 11 „ 41 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
- 11 „ 47 „ m. Z. bei R. A. 170 mm.
- 11 „ 55 „ m. Z. bei R. A. 175 mm.
- 11 „ 56 „ 2 Spritzen NaCl.-lösung.
- 12 „ 1 „ m. Z. bei R. A. 175 mm.
- 12 „ 2 „ 0,0004 Strych. nitr.; Reflexerregbarkeit gesteigert.
- 12 „ 4 „ Zittern der hinteren Extremitäten.
- 12 „ 7 „ m. Z. bei R. A. 185 mm.
- 12 „ 9 „ 0,004 Strych. nitr.; Reflexerregbarkeit sehr stark gesteigert, spontane Zuckungen in allen Extremitäten zugleich.
- 12 „ 11 „ Clonus in angezogenen, nicht tonisch gestreckten Extremitäten, Körper mit der Concavität dauernd nach links gekrümmt. Leise Berührung des Hundes ruft allgemeine Reflexkrämpfe hervor.
- 12 „ 15 „ m. Z. bei R. A. 190 mm.
- 12 „ 16 „ 0,0004 Strych. nitr.
- 12 „ 17 „ Spontaner Krampfanfall, beginnend mit Clonus in allen Extremitäten und im Gesicht, in den Extremitäten geht er bald in reinen Tonus über; dieser verschwindet allmählich wieder, während der Clonus von neuem hervortritt; während des Clonus besteht Athmung, während des Tonus nicht, der Hund lässt Urin, es besteht Salivation, Pupillen maximal.
- 12 „ 23 „ Nur noch einzelne Zuckungen in den Extremitäten.
- 12 „ 25 „ m. Z. bei R. A. 180 mm.
- 12 „ 28 „ 0,0002 Strych. nitr.; darnach 2 Anfälle, wie die oben beschriebenen.

- 12 h. 30 M. m. Z. bei R. A. 180 mm.; noch 2 gleiche Anfälle.
- 12 „ 40 „ Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits.
- 12 „ 41 „ 0,0004 Strych. nitr.; spontane Zuckungen sind fortgefallen.
- 12 „ 46 „ 0,0004 Strych. nitr.; darnach einzelne kurzdauernde rein tetanische Anfälle.
- 12 „ 50 „ 0,0004 Strych. nitr.; die rein tetanischen Anfälle sind länger und kräftiger geworden; während derselben Athemstillstand, Clonus im Facialisgebiet.
- 12 „ 55 „ 0,0004 Strych. nitr.; Anfälle noch heftiger von demselben Charakter.
- 1 „ 5 „ 0,007 Strych. nitr.
- 1 „ 8 „ Exitus letalis.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch III.

Kleine Hündin, Gewicht 4400 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von 175 mm. — 200 mm. R. A.

Vergiftungssymptome: Spontane Zuckungen in den Extremitäten, Krampfanfall (Clonus-Tetanus-Clonus). Nach der Unterschneidung der Gyri sigm. ist während der Anfälle nur Tonus in den Extremitäten zu sehen.

Section des Gehirns: Gyri sigm beiderseits vollkommen unterschritten.

Versuch VI.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 8700 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 155 mm. R. A., steigt allmählich auf 175 mm. Vergiftungssymptome: Spontane Zuckungen im ganzen Körper und den Extremitäten; Anfall (Clonus-Tetanus-

Clonus). Nach Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits in den Extremitäten nur Tonus, im Facialisgebiet Clonus.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen von der Unterlage abgetrennt.

Versuch V.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 8120 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 160 mm. R. A., steigt allmählich bis auf 185 mm. Vergiftungssymptome: Zuckungen in allen Extremitäten von clonischem Charakter, dann Krampfanfall, welcher in den Extremitäten Tonus und Clonus, im Facialisgebiet heftigen Clonus aufweist. Nach der Unterschneidung der Gyri sigm. ist nur im Facialisgebiet und andeutungsweise in der linken Hinterpfote Clonus zu sehen, sonst nur Tonus.

Section des Gehirns: Rechts ist der Theil des Gyr. sigm. hinten am Sulcus longitudinalis nicht vollständig von der Unterlage abgetrennt, sonst überall; Gyr. sigm. sin. vollkommen unterschritten.

Alle diese 5 Versuche ergeben übereinstimmend eine Zunahme der Erregbarkeit der Hirnrinde, so dass sie in strictem Gegensatze stehen zu den Resultaten Biernacki's. Leider ist es mir, da ich nicht die genaue Versuchsanordnung des Autors kenne, nicht möglich eine Parallele zwischen unseren Versuchen zu ziehen, und bin ich daher gezwungen an der Richtigkeit meiner Versuche festzuhalten, ohne eine Erklärung für unsere abweichenden Resultate zu finden.

Gerade bei aller kleinsten Dosen, wo sich äusserlich noch keine Vergiftungssymptome zeigen, finde ich die grösste Zunahme der Erregbarkeit; um so merkwürdiger ist es, dass B. im selben Falle die grösste Depression der Erregbarkeit beobachtet zu haben angibt.

Auffallend ist bei meinen Versuchen, dass ich, mit Ausnahme des I. Versuchs, stets neben dem typischen Strychnin-

tetanus spontan sich einen Clonus entwickeln sah, der, wie auch bei allen früheren Versuchen, nach der Exstirpation der Gyr. sigm. und weiterer Application des Giftes aus den Extremitäten verschwand.

Der Clonus, nicht aber der Tonus, muss also mit der Hirnrinde in einen gewissen Zusammenhang gebracht werden, d. h. auch die psychomotorischen Centra sind, bei einer Vergiftung mit Strychnin, bis zu einem gewissen Grade durch das Gift afficirt worden. Mit um so grösserer Sicherheit darf ich darum wohl auch die Erregbarkeitssteigerung, die ich in diesen Fällen durch den faradischen Strom constatirte, auf die Hirnrinde selbst und nicht auf tiefer gelegene Theile des Gehirns beziehen.

Carbolsäure.

Die Literatur weist eine grosse Anzahl von Vergiftungen des Menschen durch die Carbolsäure auf, so dass es nachgewiesen ist, dass sowohl eine externe, wie eine interne Application derselben giftig zu wirken im Stande ist; ja es scheint, dass das Gift von der Haut, oder von gesetzten Wunden aus in kleineren Dosen schon zu einer Vergiftung führen kann, als vom Magen aus. Doch uns zeigt sich die Carbolsäure beim Menschen nicht immer als ein Krampfgift. In der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Vergiftungen werden die Krämpfe sogar nicht gesehen, so hat Kaethe⁴⁰⁾ z. B. eine Statistik von 90 Fällen veröffentlicht, bei denen nur Lähmungserscheinungen, ohne vorherige Convulsionen, beobachtet worden sind. Trotzdem ist es nach Mittheilungen von Billroth⁴¹⁾, Mracek⁴²⁾, Macphail⁴³⁾, Scyd-lowsky⁴⁴⁾, Treub⁴⁵⁾ und anderen unzweifelhaft, dass auch Krämpfe bei Vergiftung des Menschen mit der Carbolsäure auftreten können.

Die über die Carbolsäure veröffentlichten experimentellen Arbeiten von Lemaire⁴⁶⁾, Hoffmann⁴⁷⁾, Husemann⁴⁸⁾, Giess⁴⁹⁾, Binnendyk⁵⁰⁾, Stone⁵¹⁾ und Haynes⁵²⁾ geben einstimmig, sowohl bei Kalt-, als auch bei Warmblütern, Krämpfe als zum Vergiftungsbilde gehörig an. Ueber die Art dieser Krämpfe herrscht im Grossen und Ganzen eine Meinung, und sind die beim Menschen beobachteten mit den bei allen warmblütigen Thieren auftretenden identisch. Sie werden von den Autoren als „Zuckungen in allen Extremitäten zugleich“, oder als „clonische Zuckungen“, ja sogar als „Clonus aller Extremitäten zugleich“, oder als „continuirliche, resp. perpetuelle Zuckungen der Extremitäten“ be-

schrieben; ein Tetanus ist von keinem Forscher bei Warmblütern beobachtet worden, wohl aber ist er Regel bei Kaltblütern.

Wenn meiner Ansicht nach ja auch zwischen continuirlichen Zuckungen der Extremitäten und einem Clonus in denselben ein nicht unwesentlicher Unterschied besteht, so muss ich doch annehmen, dass von den Autoren, denen es auf die feinere Unterscheidung der Krampfform nicht besonders ankam, im allgemeinen dieselbe Form beobachtet worden ist, d. h. ein Anspannen und sofortiges Erschlaffen der Muskulatur, was einen hauptsächlichlichen Unterschied des Clonus vom Tonus bildet, bei dem eben die Anspannung längere Zeit anhält. Ob nun Clonus d. h. Zuckungen, die in Anfällen auftreten, oder continuirliche Zuckungen bestanden, das zu unterscheiden hatte für den Pharmacologen weniger Interesse.

Zu dieser Annahme glaube ich um so mehr berechtigt zu sein, da trotz der verschiedenen Angaben eine Contraverse über diesen Punkt sich nirgends findet, sondern wenn auch der eine Forscher einen „Clonus“, der andere „Zuckungen in allen Extremitäten zugleich“ beschreibt, er die Anschauung des Gegners ohne sich darüber aufzuhalten acceptirt.

Ob die Krämpfe durch die Einwirkung des Giftes auf das Gehirn oder aufs Rückenmark entstehen, darüber herrscht eine Meinungsdivergenz der Forscher. Sie spalten sich hier in 3 Lager; die einen erkennen nur eine Wirkung des Giftes auf das Gehirn an, andere lassen es auf Gehirn und Rückenmark wirken, während die Dritten nur eine Alteration des Rückenmarks zugeben. Welche von den 3 Gruppen das Rechte getroffen, kann nicht entschieden werden, da sie alle ihre Behauptung durch eine für ihre Ansicht sprechende Versuchsreihe stützen. Diese mit einander zu vergleichen, ist nicht möglich, da die detaillirte Mittheilung der Versuchsanordnung zum grossen Theil nicht bekannt gegeben worden ist. Dass grössere Dosen des Giftes den Exitus letalis wegen Lähmung speciell des Athemcentrums bedingen, wird einstimmig angegeben.

Zu meinen Versuchen übergehend, möchte ich hervorheben, dass das Vergiftungsbild, welches ich beobachtete, mit dem von den Autoren beschriebenen übereinstimmt, nur nenne ich die Zuckungen absichtlich continuirliche und kann sie nicht mit dem Namen Clonus belegen.

Versuch I.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 6350 gr. Vergiftungserscheinungen: Allmählich an Intensität zunehmende continuirliche Zuckungen der Extremitäten, die nach der Unterschneidung der Gyri sigm. beiderseits unverändert fortbestehen.

2 h.	25 m.	0,05 Morph. mur. subcutan.
2 "	30 "	Tracheotomie, Präparation der V. jug. sin.
2 "	45 "	0,05 Morph. mur. intravenös.
3 "	— "	Trepanation beiderseits, Eröffnung der dura mater beiderseits.
3 "	25 "	0,025 Carbolsäure intravenös (Lösung 5%); Reflexerregbarkeit normal.
3 "	33 "	0,05 Carbol.
3 "	49 "	0,05 Carbol.
3 "	57 "	0,05 Carbol.; bis jetzt keine Veränderung.
4 "	5 "	0,1 Carbol.; Zuckungen in den Extremitäten und dem Rumpfe.
4 "	13 "	0,1 Carbol.; Reflexerregbarkeit etwas erhöht.
4 "	20 "	0,1 Carbol.
4 "	27 "	0,1 Carbol.
4 "	35 "	0,15 Carbol.
4 "	40 "	0,15 Carbol.
4 "	45 "	Zuckungen beginnen nun häufiger zu werden und auch im Facialis aufzutreten; sie sind nicht reflectorisch, sondern entstehen spontan; sie treten nicht anfallsweise auf, sondern sind continuirlich.
4 "	50 "	0,15 Carbol.
4 "	58 "	0,15 Carbol.
5 "	5 "	0,15 Carbol.

} Zuckungen nicht stärker geworden.

- 5 h. 12 M. 0,2 Carbol.; Zuckungen werden nach jeder Injection heftiger, ohne ihren Charakter zu ändern.
- 5 „ 19 „ 0,15 Carbol.
- 5 „ 38 „ 0,3 Carbol.; darnach starke und im raschen Rhythmus folgende Zuckungen.
- 5 „ 43 „ Zuckungen lassen etwas nach.
- 5 „ 45 „ 0,3 Carbol.
- 5 „ 53 „ 0,2 Carbol.
- 6 „ — „ 0,2 Carbol.
- 6 „ 8 „ 0,2 Carbol.; Zuckungen haben die ganze Zeit über wohl an Intensität und Frequenz zugenommen, wahren aber ihren continuirlichen Charakter; sie charakterisiren sich als uncoordinirte, in allen Extremitäten annähernd zugleich auftretende, blitzartige, einzelne Muskelstösse, welche nie in Anfällen auftreten.
- 6 „ 10 „ Unterschneidung des Gyr. sigm. sin.; in den Zuckungen ändert sich nichts, sie werden nicht schwächer.
- 6 „ 18 „ 0, 3 Carbol.
- 6 „ 25 „ Unterschneidung des Gyr. sigm. dextr.; keine Veränderung der Zuckungen.
- 6 „ 35 „ 0,4 Carbol.
- 6 „ 40 „ 0,4 Carbol.; die Zuckungen ändern sich absolut nicht.
- 6 „ 50 „ Das Thier wird durch einen Stich ins Herz getödet.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. dextr. vollkommen unterschritten; Gyr. sigm. sin. steht am Sulcus long. noch mit einem schmalen Streifen mit der weissen Substanz in Zusammenhang.

Versuch II.

Kleiner Hund, Gewicht 4300 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von R. A. 140 bis 180 mm.

Vergiftungssymptome: Allmählich an Intensität und Frequenz zunehmende, continuirliche Zuckungen der Extre-

mitäten und des Rumpfes, die nach der Unterschneidung der Gyri sigm. unverändert fortbestehen. — Section des Gehirns: Gyri sigm. vollständig unterschritten.

Versuch III.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 6620 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 150 mm. R. A., steigt bis 170 mm. und sinkt darauf bis 160 mm.

Vergiftungssymptome wie bei den früheren Versuchen.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. sin. vollkommen unterschritten.

Versuch IV.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 8100 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 185 mm. R. A., steigt bis 200 und sinkt darauf bis 180 mm.

Vergiftungssymptome wie bei den früheren Versuchen.

Section des Gehirns: Gyr. sigm. beiderseits, bis auf eine 1 mm. breite Brücke am Sulcus long., vollkommen von ihrer Unterlage abgetrennt.

Versuch V.

Mittelgrosser Hund, Gewicht 7150 gr. Erregbarkeitszunahme der Hirnrinde von 175—215 mm. R. A.

Vergiftungssymptome wie bei den früheren Versuchen.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits bis auf eine schmale Brücke am Sulcus long. vollkommen unterschritten.

Versuch VI.

Kleine Hündin, Gewicht 4120 gr. Erregbarkeit der Hirnrinde beträgt 150 mm. R. A., steigt allmählich bis auf 190 mm.

Vergiftungssymptome: Zittern, sonst wie bei den früheren Versuchen.

Section des Gehirns: Gyri sigm. beiderseits vollkommen unterschritten.

In der Mehrzahl meiner Versuche mit Carbolsäure habe ich also constatiren können, dass durch dieses Gift eine Erregbarkeitssteigerung insofern bewirkt wird, als die minimalen Muskelzuckungen nach der Carbolsäureinjection durch schwächere faradische Ströme erzielt wurden, als vorher. Da aber charakteristische, anfallsweise auftretende clonische Krämpfe, welche nach der Unterschneidung der Gyr. sigm. aus den Extremitäten wegfielen, und somit auf die Hirnrinde bezogen werden mussten, bei der Carbolsäure nicht zur Beobachtung kommen, so fehlt mir hier das Argument, welches mich bei den früher beschriebenen Giften dazu berechtigte, die Steigerung der Erregbarkeit mit aller Bestimmtheit auf die Hirnrinde zu beziehen. Aber freilich habe ich auch keine Anhaltspunkte, das Entgegengesetzte anzunehmen. Es steht nach meinen Experimenten noch immer die Möglichkeit offen, dass durch die Carbolsäure auch nur tiefer gelegene Hirntheile erregbarer wurden und den leichteren Eintritt der Minimalzuckung verursachten. Was den Charakter der Krämpfe anbetrifft, so bestehen sie in continuirlichen, in allen Extremitäten zugleich auftretenden, uncoordinirten, blitzartigen Muskelstössen.

So komme ich denn zu dem Schluss, dass die Erregbarkeit der Hirnrinde oder vielleicht auch die anderer nervöser Apparate, nach Application der Carbolsäure gesteigert wird, während die bei der Vergiftung zu Tage tretenden Muskelzuckungen in absolut keinem Zusammenhang mit der Hirnrinde stehen, sondern ihre Entstehung wohl anderen Centren verdanken.

So weit bin ich mit der Untersuchung über die Beeinflussung der Hirnrindenerregbarkeit durch die Krampfgifte gelangt und will ich nun meine Resultate zusammenfassen und den Werth zu beleuchten suchen, der meinen Beobachtungen beizumessen ist.

Aus beiliegender graphischer Darstellung der Erregbarkeitsänderungen der Hirnrinde nach Application der Gifte wird es dem Leser vor allem auffallen, dass ein ganz regelmässiges Ansteigen der Erregbarkeitscurve nur in vereinzelten Fällen nachweisbar ist; bei den meisten Versuchen sieht man ein Schwanken, bald sinkt die Erregbarkeit, um sofort wieder anzusteigen, bald sinkt sie und steigt erst nach einiger Zeit wieder. Die Schwankungen der Curven lassen viele Deutungen zu und können, wie ich mir nicht verhehle, einen Grund abgeben, die Beweiskraft der Versuche abzuschwächen.

Zu erklären suche ich mir dieses Vorkommnis auf folgende Weise: einmal ist es nicht unmöglich, dass die Schwankungen theils auf Schwierigkeiten, die die Methode mit sich bringt, theils auf technische Fehler zurückzuführen sind und würden hier hauptsächlich die nicht immer gleichen Feuchtigkeitsverhältnisse der Hirnrinde, die Schwierigkeit bei jeder Reizung genau dieselbe Stelle in der Hirnrinde zu treffen, sowie hier und da einmal ein minimales Schwanken in der Stärke des electrischen Stromes ins Gewicht fallen; wenn ich diese Fehlerquellen ja auch bei dem Anstellen meiner Versuche kannte und sie mit Gewissenhaftigkeit zu vermeiden bestrebt war, so muss ich doch zugeben, dass sie auch bei grösster Genauigkeit doch den Versuch stören können. Der hauptsächlichste Grund dieser Erregbarkeitschwankungen ist meiner Ansicht nach, aber auf die Aenderung im psychischen Zustande des Hundes zurückzuführen, welche sich, wie oben bereits ausgeführt, nicht controliren lässt, die aber, je höher die Erregbarkeit steigt, desto deutlicher zu Tage treten muss. Immerhin glaube ich, dass diese unerwünschten Schwankungen nicht gross genug sind, um den charakteristischen Verlauf meiner Erregbarkeitscurven wesentlich zu beeinflussen.

Eine andere Frage nun ist es, ob nicht auch schon durch das Zuführen der nöthigen Menge indifferenter Flüssigkeit, die man zur Lösung der Gifte brauchte, durch die häufige Reizung der Hirnrinde oder durch die hinzutretende Entzündung des Gehirns in Folge des Luftzutrittes die Steigerung der Erregbarkeit bedingt sein könne. Diese Frage zu entscheiden und den in derselben enthaltenen Einwand zurückzuweisen, ist mir durch einzelne zu diesem Zwecke angestellte Controlversuche leicht gelungen.

Zu Beginn des Versuchs IV Physostigmin, wurde die Hirnrinde des Versuchstieres in Pausen von 5 zu 5 Minuten, ca. $\frac{3}{4}$ Stunden lang einer electricen Reizung unterzogen, ohne dass dabei irgend ein Gift oder physiologische NaCl.-Lösung injicirt wurde; es ergab sich nun, dass die Erregbarkeit wohl etwas schwankte, aber so gut wie garnicht anstieg; als ich darauf Physostigmin injicirte, stieg sie rapid. In anderen Experimenten ferner, wie z. B. bei allen Strychninversuchen, Cocain IX—XII und anderen injicirte ich oft eine Stunde lang alle 5 Minuten 1, 2 oder 3 Pravazsche Spritzen einer sterilisirten physiologischen NaCl.-Lösung und bestimmte nach jeder Injection die Hirnrindenerregbarkeit. Auch hier fanden sich Schwankungen und eine Steigerung der Erregbarkeit, im Laufe der Zeit bis zu 15 mm. Die Steigerung nahm jedoch sofort bedeutend zu, sobald ich anstatt der Kochsalzlösung eines von meinen Giften injicirte, und trug in jedem Falle die Curve, welche nach Application der Gifte aufgenommen werden konnte, eine wesentlich andere Gestalt. Aus diesen Controlversuchen ergibt sich, dass, wenn auch die Hirnrinde, ohne dass Gifte applicirt werden, einer geringen Steigerung in ihrer Erregbarkeit durch die angeführten Momente fähig ist, die Erregbarkeit derselben an Intensität nach Injection der Gifte sofort zunimmt.

So komme ich dann zu dem Schluss, dass eine geringe Steigerung der Hirnrindenerregbarkeit, welche sich für die Dauer etwa einer Stunde auf 10, im höchsten Falle auf 15 mm. R. A. berechnen lässt, bei derartigen Experimenten

auf die den Versuch begleitenden Umstände zurückgeführt werden kann, ein weiteres Ansteigen aber auf die Wirkung des Giftes selbst bezogen werden muss. Es lassen sich jedoch derartige Beobachtungen nicht schematisiren, da jeder Versuch seine besonderen Abweichungen und seinen besonderen Charakter bietet, daher dieses Gesetz auch nur eingeschränkte Anwendung verdient. Dass die von mir beobachtete Steigerung der Erregbarkeit auch factisch auf die Hirnrinde selbst, und nicht auf subcorticalen Ganglien und Nervenbahnen bezogen werden kann und muss, dafür habe ich bereits den Grund als beweisend angeführt, dass ein Theil der nach Application des Giftes entstandenen krampfhaften Symptome bei allen meinen Versuchen, mit Ausnahme der mit Carbolsäure angestellten, auf die Hirnrinde zurückgeführt werden konnte, insofern, als der Clonus oder einzelne Zuckungen nach dem Ausserfunctionnssetzen der psychomotorischen Rindenregion für die Extremitäten und den Rumpf in den entsprechenden Muskelgebieten wegfielen, mithin eine directe Beeinflussung der Hirnrinde durch das Gift ausser Frage gestellt werden konnte. Hiermit in Zusammenhang möchte ich noch eines anderen Beweisgrundes für diese Annahme Erwähnung thun; bei den Experimenten an jungen Hunden nämlich fand sich nur eine geringe oder gar keine Erregbarkeitssteigerung, ebenso auch bei einzelnen, an älteren Hunden angestellten Versuchen mit Cocain; beobachtete man in diesen Fällen die Krämpfe, so fiel sofort auf, dass hier der sonst in dem Vergiftungsbilde typische Clonus oder auch die anfallsweise auftretenden Zuckungen in den Extremitäten ausblieben, ein Beweis dafür, dass die Hirnrinde durch das Gift nicht alterirt worden war, also auch keine Steigerung der Erregbarkeit erwartet werden konnte. Diese zeigte sich in der That auch nicht.

Es ergibt sich also, dass alle diese sechs Krampfgifte eine Steigerung der Hirnrindenerregbarkeit bewirken.

Interessant ist die Beobachtung, welche ein Vergleich des Grades der Erregbarkeitssteigerung mit den verschiedenen Krampfformen ergibt.

Das Physostigmin ruft stets heftigsten Clonus hervor und ist diese Krampfform hier vorherrschend, ja allein zu beobachten, zugleich ist die Erhöhung der Hirnrindenerregbarkeit bei diesem Gift am grössten.

Beim Santonin und Codein sind die Krampferscheinungen annähernd die gleichen, man beobachtet sowohl Clonus als auch Tonus, — die Erregbarkeit steigt hier nicht in dem Masse wie beim Physostigmin.

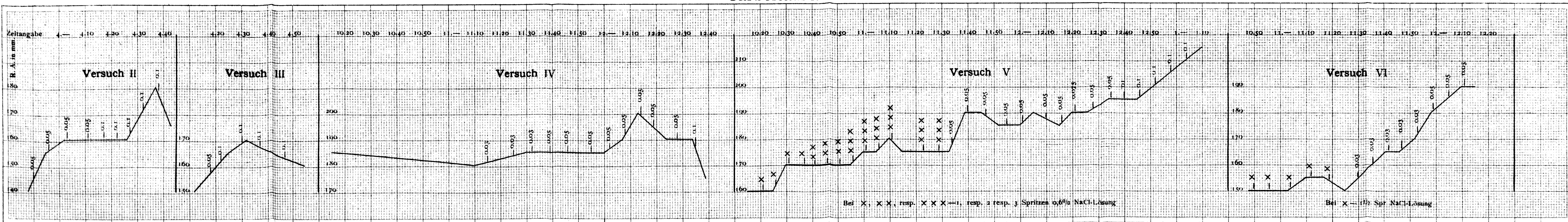
Beim Cocain sieht man Vergiftungsbilder, die Clonus und Tonus in den Extremitäten zeigen, neben solchen, die nur Tonus aufweisen — dem entsprechend beobachtet man bei ersterer Form eine Steigerung der Erregbarkeit der Hirnrinde, bei letzterer keine.

Strychnin weist nur Spuren von clonischen Erscheinungen auf, die Hauptsache ist hier der Tetanus — die Erregbarkeit steigt nur um ein Geringes.

Bei der Carbolsäure treten uns vom Clonus wesentlich verschiedene Krampfformen entgegen, die Erregbarkeit steigt aber auch hier, doch haben die Zuckungen keinen Zusammenhang mit der Hirnrinde. Es ist, wie ich schon oben betont habe, die Frage nicht mit Bestimmtheit zu beantworten, ob bei diesem letzten Gift die Erregbarkeitszunahme auf die Hirnrinde selbst zurückgeführt werden muss, da wir eben keine directe Abhängigkeit der krampfhaften Vergiftungssymptome von der Hirnrinde gefunden haben.

So bilden denn diese 5 von mir untersuchten Gifte: Physostigmin, Santonin, Codein, Cocain und Strychnin eine absteigende Reihe für die Intensität beider Erscheinungen, sowohl des Clonus, als auch der Erregbarkeitssteigerung der Hirnrinde, und beobachtet man ein Hand in Handgehen dieser beiden Erscheinungen

Carbolsäure.



Ueber toxische Krämpfe.

Es sei mir gestattet meinen Beobachtungen und Erfahrungen, die ich in der Frage nach dem Entstehungsorte der Krämpfe machte, anhangsweise einen Abschnitt einzuräumen, ohne dabei auf die überaus reichhaltige Literatur, die über diesen Punkt existirt, näher einzugehen.

Die Frage nach dem Orte der Entstehung der epileptischen Krämpfe, welche die Forscher bis vor kurzem noch in 2 vollkommen getrennte Lager spaltete, beginnt allmählich insofern eine einheitliche Beantwortung zu finden, als die Vertheidiger der medullären Entstehung der epileptischen Anfälle, wie z. B. Nothnagel⁵³), nach den überzeugenden Versuchen der Vertreter der corticalen Abstammung derselben, sich diesen letzteren, wenn auch noch mit aller Reserve, anschliessen beginnen. Damit soll doch nicht gesagt sein, dass alle Forscher mit der corticalen Genese der epileptischen Convulsionen übereinstimmen, sondern hält noch eine Anzahl von ihnen wie z. B. Albertoni⁵⁴) an der subcorticalen Theorie fest, und ist die Frage entschieden auch noch nicht als eine in allen Stücken gelöste anzusehen.

Albertoni sah nach Exstirpation der Hirnrinde bei Reizung der weissen Substanz des Gehirns vollständige epileptische Anfälle, wie bei intacter Hirnrinde; für ihn ist die Rinde des Grosshirns nur ein Organ, das der Medulla oblongata, dem Orte des eigentlichen Krampfcentrums, die Erregung zuleiten kann. Obgleich diese Beobachtung speciell von Unverricht⁵⁵), aber auch von einer grossen Anzahl anderer Forscher, strict zurückgewiesen worden ist, und wohl nur noch vereinzelt Anerkennung findet, sei es mir gestattet, doch auch meine Versuche nach dieser Richtung hin auszunutzen.

Bei der Schilderung meiner Versuche mit Santonin und Codein und bei der Angabe der Literatur über diese Gifte

bin ich näher auf die Aehnlichkeit der nach Application derselben entstehenden Krämpfe mit denen der Epilepsie eingegangen und möchte ich nur den Leser hierauf, so wie auf die Beschreibung der Anfälle in dem Versuche Codein I hinweisen, woraus ersichtlich, dass alle die von den Autoren für den corticalen epileptischen Anfall beschriebenen Symptome sich auch bei den durch die genannten Gifte hervorgerufenen Krämpfen nachweisen lassen; auch wird das Fortschreiten des toxischen Krampfanfalles und sein Uebergreifen von der einen Körperhälfte auf die andere, genau in der Reihenfolge beobachtet, wie Unverricht und nach ihm auch Ziehen⁵⁶⁾ es für die, nach Reizung der Hirnrinde mit dem electrischen Strome, entstehenden Krämpfe angeben, so dass ein hinzutretender Beobachter nicht in der Lage wäre zu entscheiden, ob der Anfall durch electrische Reizung entstanden, oder durch die Wirkung des Giftes hervorgerufen ist. Ich bin in der glücklichen Lage, vollkommene Identität der Anfälle, auch aus dem Munde Prof. Unverricht's, der die Freundlichkeit hatte, einzelnen meiner Versuche beizuwohnen, bestätigt gehört zu haben. Doch muss ich nochmals hier hervorheben, dass nicht alle der von mir untersuchten Gifte derartige Anfälle in ihren Vergiftungsbildern zeigen, sondern dass sie hauptsächlich nach Application von Physostigmin, Santonin und Codein entstanden, während erst in zweiter Reihe Cocain und Strychnin in Betracht kommen können; Carbol-säure macht derartige Erscheinungen nicht.

Exstirpierte ich nun während eines, durch toxische Einflüsse hervorgerufenen, epileptischen Anfalls meinem Versuchsthiere die Hirnrinde beiderseits in dem Gebiet des Centrums für die Extremitäten und den Rumpf, so fielen mit einem Schlage alle Zuckungen und jeder Clonus aus den entsprechenden Muskelgebieten fort; unterschneittich einseitig, so wurden die Zuckungen in den dem unterschneittenen Gebiet entsprechenden Extremitäten schwächer oder liessen in einzelnen Fällen auch ganz nach und, was mir das Wesentlichste zu sein scheint,

die sonst eintretende Krümmung des Rumpfes mit der Concavität nach der der unterschneittenen gleichnamigen Seite blieb aus, es kam eine solche nur nach der anderen Seite hin zu Stande, d. h. nach der Seite, die noch von einer intacten Hirnrinde innervirt wurde.

Ein Vorthail meiner Versuchsmethode im Gegensatz zur electrischen Reizung der Hirnrinde ist es, dass ich noch nach der Unterschneidung in der Lage war, denselben Reiz, der den Anfall hervorgerufen, in gleicher Art weiter wirken zu lassen. Es ergab sich nun, dass nach jeder weiteren Application des Giftes die Anfälle heftiger wurden, wie solches aus dem Clonus in der Muskulatur des Gesichts, der Pupillenstarre, dem Athemstillstande und der Salivation beobachtet werden konnte; nur die Extremitäten, deren Centrum unterschneitten, blieben dauernd ruhig oder sie wurden, nachdem der Anfall schon eine Zeitlang in heftigster Weise im Gesicht getobt, plötzlich alle zugleich tonisch gestreckt, um bald wieder ebenso plötzlich und gleichzeitig in ihren früheren schlaffen Zustand überzugehen, während der Clonus im Gesicht schon früher begann und erst nach geraumer Zeit allmählich verschwand Albertoni's Angaben lauten anders; er sieht nach der Unterschneidung der Hirnrinde noch Clonus in den entsprechenden Extremitäten auftreten. Ja wenn die Operation nur einseitig vorgenommen wurde, muss ich ihm ganz beistimmen; da kann es eben, wie Unverricht sich ausdrückt, zu „secundärem Clonus“ kommen, doch wenn die Unterschneidung doppelseitig vorgenommen wurde, sah ich diese Erscheinung niemals, so dass ich mit aller Bestimmtheit die Beobachtung, welche von Unverricht und vielen anderen Autoren für Krämpfe, die durch electrische Reizung der Hirnrinde entstanden sind, gemacht worden ist, auch für die durch Cocain, Santonin, Physostigmin, Codein und Strychnin hervorgerufenen Krämpfe zu bestätigen in der Lage bin. Ich behaupte, dass zum Entstehen und Fortbestehen eines Clonus das Intactsein der Hirnrinde un-

bedingt nothwendig ist. Mithin kann es auch nach unterschrittener Hirnrinde zu keinem typischen epileptischen Anfall mehr kommen, vorausgesetzt, dass zu einem solchen ein Clonus der Extremitäten nothwendig ist. Es dürften insofern meine Versuche über die, durch verschiedene Gifte hervorgerufene, toxische Epilepsie als weitere Stützen für die Lehre von der corticalen Genese der epileptischen Krampfanfälle dienen können.

Durch Ziehen⁵⁶⁾ ist für den durch electriche Reizung der Hirnrinde hervorgerufenen Anfall die Behauptung aufgestellt worden, dass der Clonus als Ursprungsstelle die Hirnrinde, der Tonus tiefer gelegene Ganglien hat. Unverricht⁵⁷⁾ wendet sich speciell gegen diese Ansicht und vermuthet, (ganz abgesehen davon, dass durch subcorticale Ganglien sicher auch Tonus hervorgerufen werden kann), dass auch von der Hirnrinde allein ein Tonus entstehen könne und nähert er sich der Anschauung, dass die einzelnen Nervencentra in ihren Functionen nicht so grundverschieden von einander sind. Meine Versuche scheinen mir mehr für die Ansicht Ziehen's zu sprechen und will ich für dieselbe folgende Argumente geltend machen.

Das Physostigmin zeigt schon im Verhältniss zu den anderen von mir untersuchten Giften, abgesehen vom Strychnin, bei sehr kleinen Dosen deutliche Vergiftungserscheinungen und als solche Clonus der Extremitäten. Steigert man die Dosis bis zur Paralyse des Thieres, ja bis zum Exitus letalis, so wird der Clonus immer heftiger und tritt trotzdem nie Tonus auf; die Erhöhung der Rindenerregbarkeit ist eine ganz enorme, in einem Falle stieg sie um 60 mm. R. A., was bei keinem anderen Gift auch nur annähernd beobachtet werden konnte. Unterschritt man die Hirnrinde, so war in dem entsprechenden Muskelgebiet kein einziges Vergiftungssymptom mehr zu sehen; injicirte man das Gift weiter, so blieb der Zustand der Extremitäten, deren Centrum entfernt, unverändert, was doch mit Sicherheit beweist, dass die Hirnrinde allein die Erscheinungen der Krämpfe hervorgerufen.

Bei allen Versuchen an jungen Hunden, bei den Versuchen mit Strychnin, bei einem Theil der Experimente mit Cocain stieg die Erregbarkeit der Hirnrinde nur um einen relativ geringen Grad, ja in einzelnen Fällen wurde sogar ein Sinken derselben beobachtet. Hier trat als alleinige Vergiftungserscheinung oder als hervorragendstes Symptom stets Tonus auf. Die Hirnrinde konnte diese Krämpfe nicht hervorgerufen haben, denn sie blieben genau so wie vor der Unterschneidung auch nach derselben bestehen.

Wenn in dem Krampfbilde sich erst Clonus, dann Tonus, schliesslich wieder Clonus der Extremitäten zeigte, so nahm die Erhöhung der Hirnrindenerregbarkeit eine Mittelstellung ein; sie erreichte nicht den hohen Grad wie bei Physostigmin, stieg aber höher als bei den im vorigen Punkt genannten Versuchen. Unterschritt man hier die Gyri sigm., so blieb der Tonus unverändert auch in gleicher Intensität bestehen; der Clonus fiel weg.

Besteht nun wie Unverricht es annimmt, kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Entstehungsorte des Clonus und des Tonus und halten wir uns an die Eintheilung der Convulsionen nach Arndt,⁵⁸⁾ welcher 1) Tremor als leichteste Form, 2) Clonus als mittelstarke Form, 3) Tonus als stärkste Form unterscheidet, so hätten wir meiner Ansicht nach beim Physostigmin, wo die Krämpfe entschieden ebenso heftig, wie beim Codein und Santonin, heftiger als beim Cocain waren, doch auch einen Tonus zum Schluss sehen müssen.

Warum trat dieser nicht auf, wenn nicht aus dem Grunde, weil die Hirnrinde, auf die das Gift allein wirkte, nicht im Stande war einen Tonus hervorzurufen?

Beim Versuch IX Santonin, III, IX, X, XI, XII Cocain sehen wir als erstes Symptom der Krämpfe einen Tonus; erst später in einem Stadium, wo man mit der Vergiftung noch weiter gegangen, gesellt sich ein Clonus hinzu. Worin sollte man die Erklärung für diese Thatsache suchen, wenn man bei der von Arndt ausgesprochenen Ansicht bliebe?

Meiner Ansicht nach lässt sich der Tonus nicht als die höchste Steigerung clonischer Krämpfe auffassen, sondern es muss zwischen clonischen und tonischen Krämpfen eine prinzipielle Verschiedenheit angenommen werden, welche dadurch bedingt ist, dass den beiden genannten Krampfformen verschiedene Centra für ihre Entstehung zu Grunde liegen.

Ich wende mich nun zu den durch die Vergiftung der Hunde mit Carbolsäure entstehenden Krampfformen, den continuirlichen Zuckungen.

Bei einer Vergiftung der Hunde mit Carbolsäure sehen wir Krämpfe, die von den anderen in dieser Abhandlung beschriebenen wesentlich abweichen und mit dem Clonus lediglich das Gemeinsame haben, dass auf eine Anspannung der Musculatur momentan eine Erschlaffung folgt. Charakterisirt sich aber der Clonus durch ein anfallsweises Auftreten, durch ein An- und Abschwellen der Anfälle, dadurch dass er häufig einzelne Muskelgebiete bevorzugt, nicht in allen Extremitäten zugleich und in gleicher Stärke sich entwickelt, wie dieses auch Regel war bei der durch intravenöse Injection hervorgerufenen Vergiftungen, wo man doch annehmen muss, dass das Gift auf alle Centren zu gleicher Zeit wirken kann, so sehen wir bei der Carbolsäure eine Krampfform, die vollkommen entgegengesetzte Erscheinungen zeigt, nämlich: continuirliche Zuckungen von sich gleich bleibender Stärke, die nur bei höheren Vergiftungsgraden an Frequenz und Intensität zunehmen und in allen Extremitäten fast ausschliesslich synchron auftreten. Die Entstehung dieser Zuckungen hat auch, wie ich es unschwer beweisen konnte, mit der Hirnrinde nichts zu thun. Womit, fragte ich mich, wären aber derartige blitzartige Zuckungen, bei denen die Extremitäten relativ grosse Excursionen machen, zu vergleichen? Welches klinische Aequivalent für sie kennen wir?

Da konnte ich mich des Eindrucks nicht verschliessen, dass ein Theil der als Myoclonus beschriebenen Krankheitsbilder eine nicht zu verkennende Aehnlichkeit mit ihnen aufweisen. Ins Arndt'sche Schema passen sie jedenfalls nicht hinein.

Zum Schluss möchte ich meine Beobachtung über die verschiedenen Krampfformen, soweit ich durch meine Versuche Gelegenheit hatte sie zu studiren, zusammenfassen in folgende Sätze:

Clonus entsteht in der Hirnrinde; falls dieselbe weggeschnitten, fällt er sofort weg.

Tonus entsteht aus subcorticalen Centren; die Hirnrinde ist nicht im Stande ihn hervorzurufen.

Vom Clonus und Tonus zu unterscheiden sind continuirliche Zuckungen, die grössten Theils in allen Extremitäten zugleich auftreten; mit der Hirnrinde stehen sie in keinem Zusammenhang.

So will ich meine kurzen Erörterungen über die Physiologie der Krämpfe schliessen mit der Bemerkung, dass sich durch meine Beobachtungen mindestens ein Weg zu eröffnen scheint zur Lösung der Frage über den Entstehungsort der Krämpfe und dass die Untersuchung einer noch grösseren Anzahl von Krampfgiften nach dieser Richtung hin, mir der Bemühung werth zu sein scheint, zur Frage nach der Physiologie der Krämpfe, woraus sich in weiterer Hinsicht auch für die innere klinische Medicin eine genauere Kenntniss einzelner hyperkinetischer Krankheiten, was ihre Localisation und Therapie anbetrifft, wird ergeben können.

Literaturverzeichnis.

- 1) Francois Frank: Leçons sur les fonctions motrices du cerveau et sur l'épilepsie cerebrale. Paris 1887.
- 2) Albertoni: Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1882 Bd. XV.
- 3) Landois: Die Uraemie. Wien und Leipzig 1892.
- 4) Soltmann: citirt bei Landois, Die Uraemie. 1892.
- 5) Tumass: Ueber die Wirkung des salzsauren Cocains auf die psychomotorischen Centra. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXII. 1887.
- 6) Budnoff und Heidenhain: Ueber Erregungs- und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirncentren. Pflügers Arch. Bd. 26. Bonn 1881.
- 7) Rossbach und Fröhlich: Untersuchungen über d. physiol. Wirkung d. Atropin und Physostigmin. Pflügers Arch. Bd. X. 1875.
- 8) Martin-Damourette citirt bei Rossbach und Fröhlich.
- 9) Harnack und Witkowski: Pharmacologische Untersuchungen über das Physostigmin und Calabarin. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacologie. Bd. V. 1876.
- 10) Husemann: Antagonistische und antidatorische Studien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. X. 1879.
- 11) Bernhard Hessling: Ueber einige Antidote d. Strychnin Inaug. Dissert. Göttingen 1877.
- 12) L. Riess: Ueber Behandlung d. Chorea und anderen hyperkinetischen Krankheiten mit Physostigmin. Berl. Klin. Wochenschr. 1887.
- 13) Fraser: Canst. Jahresbericht. 1863 p. 214.
- 14) Paulet: Bulletin général de Thérapeutique. (Referat in d. Berl. klin. Wochenschrift). 1891.
- 15) E. Harnack und Witkowski: Ueber einige das Physostigmin betreffende pharmacologische und chemische Fragen. Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. XII. 1880. (Citirt bei Riess).
- 16) Luchsinger: Ist Santoninsäure wirklich ausschliesslich ein Hirnkrampfgift? Pflügers Arch. 1884. Bd. 34.
- 17) Val. Manns: Das Santonin. Inaug. Diss. Marburg 1858.
- 18) Rose: Ueber die Wirkung der wesentlichen Bestandtheile der Wurmlblüthen (Santonicum). Arch. für path. Anat. und Phys. von Virchow. Bd. 16, 18, 20 u. 28.

- 19) Th. Krauss: Ueber d. Wirkungen des Santonins und Santoninnatrons. Inaug. Diss. Tübingen 1869.
- 20) Peter Becker: Experimentelle Beiträge über Santoninvergiftung und deren Heilung. Inaug. Diss. Bonn. 1876.
- 21) C. Binz: Ueber Santoninvergiftung und deren Therapie. Arch. für exp. Path. u. Pharm. Bd. VI.
- 22) Henneberg: Beiträge zur Kenntniss der Santoninwirkung. Inaug. Diss. Greifswalde. 1888.
- 23) Lowenmayer: Ueber Codein. D. medicin. Wochenschr. Nr. 20. 1890.
- 24) Kobler: Erfahrungen über den Werth etc. Wiener klin. Wochenschrift 1890, Nr. 12.
- 25) Fischer: Ueber Codein. Schweizer Centralblatt Nr. 19. 1889.
- 26) Rheiner: Beiträge zur Kenntniss des Codeins. Therap. Monatschrift 1889, Sept. October.
- 27) C. Ph. Falck und O. Wachs: Das Codein. Deut. Klinik. 1870 u. 1871.
- 28) Husemann: Antagonistische und antidatorische Studien. Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. VIII.
- 29) v. Schröder: Untersuchungen über d. pharmak. Gruppe d. Morphins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Band XVI. 1883.
- 30) Crichton Browne citirt bei Husemann²⁸⁾
- 31) Koller: Wiener medicin. Blätter 1886.
- 32) Jelinck: Wiener medicin. Blätter. 1886.
- 33) Danini: Ueber die physiolog. Wirkung und therapeutische Anwendung des Cocains. 1873. Citirt bei Anrep und Tumass.
- 34) v. Anrep: Ueber d. phys. Wirkung des Cocains. Pflügers Arch. Bd. XXI. 1879.
- 35) Mosso: Ueber d. phys. Wirkung d. Cocains. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII. 1887.
-) Ueber d. phys. Wirkung des Cocains Pflügers Archiv Bd. XI u. VII. 1890.
- 36) Feinberg und Blumenthal: Weitere Mittheilungen zur phys. Cocainwirkung. Berl. klin. W.schrift. 1887.
- 37) E. d. Falck: Ueber Nebenwirkungen und Intoxicationen bei d. Anwendung neuerer Arzneimittel. Therap. Monatshefte 1890.
- 38) Heimann: Ueber Cocain-Epilepsie. Deutsche med. Wochenschrift Nr. 12. 1889.
- 39) Biernacki: Ueber d. Einwirkung des Strychnins auf das Grosshirn. Therap. Monatshefte 1890 (August).
- 40) Käthe F. Ph.: Idiosynkrasie iei. Carbolvergiftung Weekl. van. het Nederl. Tijdsche voor Geneesk (Referirt Const. Jahresber. 1887) Juli 1887.
- 41) Billroth: Carbolintoxicationen Wien. med. Presse 1879.

- 42) Mracek: Fall von acuter Carbolsäurevergiftung. Wien. med. Wochenschrift 1879.
- 43) Macphail: The physiological action of carbolic acid. Eding. med. Journal 1883. (Referirt in Canst. Jahresb. 1883).
- 44) Szydlowsky: Ein Fall hochgradiger Carbolvergiftung mit Ausgang in Genesung. Petersburg. med. Wochenschrift 1883.
- 45) Treub: Krämpfe bei Carbolintoxication. Centralblatt f. Chirurgie 1881.
- 46) Lemaire citirt bei Husemann⁴⁸⁾.
- 47) Hoffmann, W.: Beiträge zur Kenntniss d. phys. Wirkung d. Carbolsäure und d. Camphers. Diss. Dorpat 1866.
- 48) Th. Husemann: Toxicologische Studien über Carbolsäure und Kreosot. Deutsche Klinik 1870 u. 1871.
- 49) Giess: Zur Kenntniss und Wirkung der Carbolsäure auf d. thierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XII.
- 50) Binnendyk: Ueber toxische Eigenschaften d. Carbolsäure. Wien. med. Presse 1879.
- 51) Stone: The physiological action of carbolic acid. ou the nervous system. Philad. med. Times. 1879. (Canst. Jahresbuch 1879).
- 52) Haynes: Canst. Jahresb. 1874 pag. 482.
- 53) Nothnagel: Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1888.
- 54) Albertoni: Moleschotts Untersuchungen Bd. 12.
- 55) Unverricht: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Epilepsie. Arch. für Psychiatr. u. Nervenkrankheiten Bd. XIII.
— Ueber experimentelle Epilepsie. Verhandlungen d. VI. Congresses für innere Medicin zu Wiesbaden 1887.
— Die Beziehungen d. hinteren Rindengebiete zum epileptischen Anfall. Arch. f. klin. Med. 1889. Leipzig 1889.
- 56) Ziehen: Ueber Krämpfe in Folge von electricischer Reizung d. Grosshirnrinde. Inaug. Diss. Berlin 1885.
- 57) Unverricht: Ueber tonische und clonische Muskelkrämpfe. Leipzig Arch. f. klin. Med. 1890.
- 58) Arndt: Convulsionen. Eulenberg's Realencyklopädie. Bd. IV 2 Aufl.

Thesen.

- 1) Die Betheiligung der Hirnrinde in einem Krampfanfall ist durch die Beobachtung eines Clonus bewiesen.
- 2) Chloral sollte bei clonischen Krampfformen den grössten Vorzug haben.
- 3) Das Auftreten der Retinitis albuminaria im Verlauf einer chronischen Nephritis bedingt eine Prognosis pessima.
- 4) Exalgin verdient als symptomatisches Mittel bei Neuralgien die meiste Beachtung.
- 5) Die Phenylhydrazinprobe ist von allen Proben auf Traubenzucker im Urin die zuverlässigste.
- 6) Hornhauttrübungen nach Keratitis parenchymatosa sind noch nach Jahren klärungsfähig, falls die Hirschberg'schen Gefässbüschel constatirbar.
- 7) Das Verbreiten von medicinischen Kenntnissen im Publikum ist für dasselbe schädlich und erschwert die Thätigkeit des Arztes. Allen Zeitungen und Zeitschriften nicht medicinischen Charakters sollte deshalb die Aufnahme ins Gebiet der Medicin schlagender Artikel verboten werden.

